



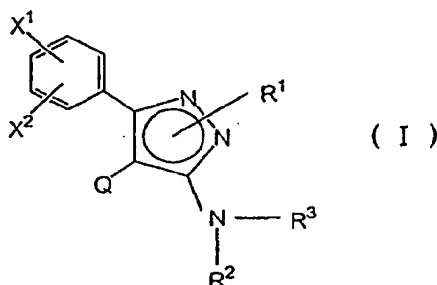
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 C07D 401/04, 409/14, 401/14, A61K 31/4439, 31/4709, C07D 405/14, A61P 43/00, 1/00, 3/00, 7/00, 9/00, 11/00, 17/00, 19/00, 25/00, 21/00, 27/00, 29/00, 31/00, 37/00		A1	(11) 国際公開番号  WO00/39116  (43) 国際公開日  2000年7月6日(06.07.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/07186 (22) 国際出願日 1999年12月21日(21.12.99) (30) 優先権データ 特願平10/371094 1998年12月25日(25.12.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝国臓器製薬株式会社 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.)(JP/JP) 〒107-8522 東京都港区赤坂二丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 南 信義(MINAMI, Nobuyoshi)(JP/JP) 〒241-0023 神奈川県横浜市旭区本宿町60-12 Kanagawa, (JP) 佐藤通隆(SATO, Michitaka)(JP/JP) 〒213-0014 神奈川県川崎市高津区新作4-10-11-205 Kanagawa, (JP) 蓮見幸市(HASUMI, Koichi)(JP/JP) 〒194-0004 東京都町田市鶴間3-16-20 Tokyo, (JP) 山本則夫(YAMAMOTO, Norio)(JP/JP) 〒214-0012 神奈川県川崎市多摩区中野島1-20-1 Kanagawa, (JP) 慶野勝幸(KEINO, Katsuyuki)(JP/JP) 〒224-0021 神奈川県横浜市都筑区北山田6-13-2 Kanagawa, (JP) 松井照明(MATSUI, Teruaki)(JP/JP) 〒214-0004 神奈川県川崎市多摩区菅馬場2-13-36 帝国臓器製薬 Kanagawa, (JP) 金田有弘(KANADA, Arihiro)(JP/JP) 〒211-0053 神奈川県川崎市中原区上小田中5-14-6-26 Kanagawa, (JP)			太田修治(OHTA, Shuji)(JP/JP) 〒211-0041 神奈川県川崎市中原区下小田中1-22-12-301 Kanagawa, (JP) 斎藤教久(SAITO, Takahisa)(JP/JP) 〒211-0053 神奈川県川崎市中原区上小田中5-14-6-2-28 Kanagawa, (JP) 佐藤秀一郎(SATO, Shuichiro)(JP/JP) 〒211-0041 神奈川県川崎市中原区下小田中1-22-12-312 Kanagawa, (JP) 朝鳥 章(ASAGARASU, Akira)(JP/JP) 〒350-1213 埼玉県日高市高萩678-10 Saitama, (JP) 土井 知(DOI, Satoshi)(JP/JP) 〒211-0041 神奈川県川崎市中原区下小田中1-22-12-207 Kanagawa, (JP) 小林基博(KOBAYASHI, Motohiro)(JP/JP) 〒213-0022 神奈川県川崎市高津区千年458-2 Kanagawa, (JP) 佐藤 潤(SATO, Jun)(JP/JP) 〒214-0036 神奈川県川崎市多摩区南生田5-10-2 Kanagawa, (JP) 浅野 創(ASANO, Hajime)(JP/JP) 〒214-0004 神奈川県川崎市多摩区菅馬場2-13-36 帝国臓器製薬 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: AMINOPYRAZOLE DERIVATIVES

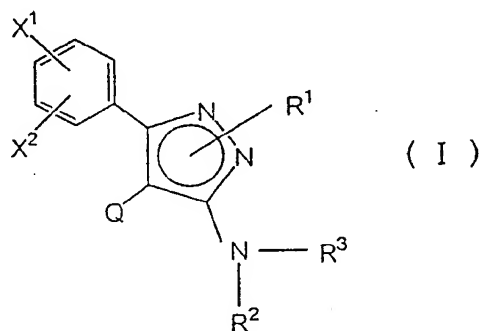
(54)発明の名称 アミノピラゾール誘導体



(57) Abstract

Aminopyrazole derivatives represented by general formula (I) or salts thereof, which exhibit excellent p38MAP kinase inhibiting activities and are useful in the prevention or treatment of diseases related to tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1, interleukin 6 or cyclooxygenase II, wherein  $X^1$  and  $X^2$  are each hydrogen or halogeno, or alternatively  $X^1$  and  $X^2$  may be united to form lower alkylendioxy; Q is pyridyl or quinolyl;  $R^1$  is hydrogen or optionally substituted lower alkyl or aryl;  $R^2$  is hydrogen, lower alkyl, or aralkyl;  $R^3$  is hydrogen, an organic sulfonyl group, or  $-C(=Y)-R^4$ ;  $R^4$  is hydrogen or an organic residue; and Y is oxygen or sulfur, with the proviso that when  $R^3$  is hydrogen,  $R^1$  is not hydrogen and  $R^2$  is hydrogen.

## (57)要約



式 I (式中、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は水素原子又はハロゲン原子或いはX<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>が一緒になって低級アルキレンジオキシ基、Qはピリジル基又はキノリル基、R<sup>1</sup>は水素原子又は置換もしくは未置換の低級アルキル基、アリール基、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基、R<sup>3</sup>は水素原子、有機スルホニル基又は—C(=Y)—R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>は水素原子又は有機残基、Yは酸素又は硫黄原子を表す。ただし、R<sup>3</sup>が水素原子である場合、R<sup>1</sup>は水素原子以外の基、R<sup>2</sup>は水素原子である)で示されるアミノピラゾール誘導体又はその塩は優れた p 38 MAP キナーゼ阻害作用を有しており、腫瘍壊死因子-α、インターロイキン-1、インターロイキン-6 又はシクロオキシゲナーゼ II に関連する疾患の予防又は処置において有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

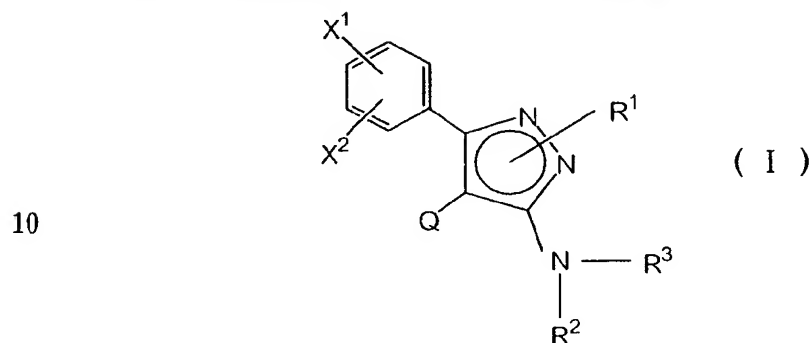
AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュー・ジーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## アミノピラゾール誘導体

## 5 技術分野

本発明は新規なアミノピラゾール誘導体又はその塩に関し、さらに詳しくは式



式中、

15  $X^1$  及び  $X^2$  はそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表わすか、或いは  $X^1$  と  $X^2$  とが互いに隣接する位置に結合している場合、それらはまた一緒になって低級アルキレンジオキシ基を表わすこともでき、

Qはピリジル基又はキノリル基を表わし、

20  $R^1$  は水素原子、置換もしくは未置換の低級アルキル基又は置換もしくは未置換のアリール基を表わし、

$R^2$  は水素原子、低級アルキル基又は場合によりアリール部分が置換されていてもよいアルキル基を表わし、

25  $R^3$  は水素原子、有機スルホニル基又は  $-C(=Y)-R^4$  を表わし、ここで  $R^4$  は水素原子又は有機残基を表わし、Yは酸素又は硫黄原子を表わす、

ただし、 $R^3$  が水素原子を表わす場合には、 $R^1$  は水素原子以外の基を表わし且つ  $R^2$  は水素原子を表わすものとする、

で示されるアミノピラゾール誘導体又はその塩に関する。

## 背景技術

TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及びCOX-IIは、主にマクロファージ、好中球などの免疫担当細胞から産生される蛋白質であり、例えば免疫調節機能や炎症症状等に関与する重要な因子の一つである。また、TNF- $\alpha$ 等は、造血系、  
5 内分泌系、神経系等における多くの生体反応にも関与する因子として知られている。従って、TNF- $\alpha$ 等が過剰に又は制御されずに生体内で産生されることは、TNF- $\alpha$ 等の関連疾患の生起や悪化と深い関連があると考えられている。

他方、生体内の種々の細胞内に存在するp38MAPキナーゼはある種の転写因子を特に活性化することが知られている。すなわち、NF- $\kappa$ B、AP-1、  
10 CREB等の転写因子は、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II等に共通したある配列のDNAに結合し転写を促進するが、細胞核内でp38MAPキナーゼの作用によりこれらの転写因子は活性化され、その結果、転写されたmRNAからTNF- $\alpha$ 等の蛋白が合成される。また、カルシウムイオンの存在下に核外に出たmRNAは、特定の配列を持った蛋白と結合することにより不活性  
15 状態となり、速やかに分解されるが、リン酸化により活性化されたp38MAPキナーゼが存在すると、mRNAは該蛋白と解離して活性化された状態になり、その結果、この経路においても、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II等の蛋白合成が促進されることが考えられている。

従って、このp38MAPキナーゼを阻害することにより、TNF- $\alpha$ 、IL-  
20 -1、IL-6、COX-II等の産生は阻害されることが考えられ、この考えに沿って、p38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づくTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II等の産生阻害作用を有する化合物がいくつか提案されている（例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.5, No.1, pp49-64, 1997及び特開平7-503017号公報参照）。

25 これらのTNF- $\alpha$ 産生阻害剤、IL-1産生阻害剤、IL-6産生阻害剤又はCOX-II産生阻害剤は、TNF- $\alpha$ 関連疾患、IL-1関連疾患、IL-6関連疾患又はCOX-II関連疾患、例えば、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、変形性関節症、乾癬、HIV、喘息、敗血性ショック、炎症性腸疾患、クロ



ーン病、アルツハイマー病、糖尿病、悪液質、骨粗鬆症、移植片対宿主病、成人呼吸窮迫症候群、動脈硬化、痛風、糸球体腎炎、うっ血性心不全、潰瘍性大腸炎、敗血症、大脳マラリア、再狭窄症(restenosis)、肝炎、全身性エリテマトーデス、血栓症、骨吸収病(born resorption disease)、慢性肺炎症疾患(chronic pulmonary inflammation disease)、心再灌流障害、腎再灌流障害、癌、ライター症候群、切迫早産、湿疹、同種移植拒絶反応、発作、発熱、ベーチェット病、神経痛、髄膜炎、日焼け、接触性皮膚炎、急性滑膜炎、脊椎炎、筋変性(muscle degeneration)、血管新生、結膜炎、乾癬性関節炎、ウイルス性心筋炎、腓炎、膠芽腫、出血、関節炎、エンドトキシンショック、寄生虫感染、結核、心筋梗塞、ハンセン病、糖尿病性結膜症、過敏性腸症候群(I B S)、移植拒絶、火傷、気管支炎、虚血性心疾患、子癇、肺炎、腫脹の寛解(remission of swelling)、腰痛症、咽喉頭炎、川崎病、脊髄病又はアトピー性皮膚炎等の疾患の処置又は予防に有効であろうと期待されている。

一方、アミノピラゾール誘導体としては、ピラゾール環の3-又は5-位がピリジル基又は置換されていてもよいアミノ基で置換されており、5-又は3-位がピリジル基で置換されており且つ4-位がピリジル基又は置換されていてもよいフェニル基で置換されたある種のピラゾール誘導体が知られているが(特開平5-17470号公報)、該文献にはp38MAPキナーゼ阻害作用については何ら記載も示唆もされていない。

また、ごく最近になって、p38MAPキナーゼ阻害作用を有するある種のピラゾール誘導体が提案された(PCT国際公開WO98/52940及びWO98/52941パンフレット参照)。

本発明者らは、今回、アミノピラゾール誘導体のピラゾール環の3-又は5-位の一方が置換されていてもよいアミノ基で置換されており、3-又は5-位  
他方がハロゲン原子又は低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいフェニル基で置換されており且つ4-位がピリジル又はキノリル基で置換されている化合物が、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用を有しており、それに基づくTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II等の産生阻害作用を有することを

見い出した。

しかして、本発明は、前記式 (I) で示されるアミノピラゾール誘導体又はその塩を提供するものである。

#### 発明の開示

- 5 本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

- しかして、「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル基等を挙げることができ、「低級アルキレンジオキシ
- 10 基」としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基等を挙げることができる。

「アリール基」及び「アラルキル基」のアリール部分は、単環式又は多環式の芳香環であることができ、フェニル、ナフチル基等が包含される。

- 「有機スルホニル基」は、有機スルホン酸からヒドロキシ基を除いた残基であり、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、*p*-
- 15 トルエンスルホニル基等が挙げられる。一方、「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が包含される。

記号Qで表わされる「ピリジル基又はキノリル基」としては、好ましくは4-ピリジル基又は4-キノリル基を挙げることができる。

- 20 記号R<sup>1</sup>で表される「置換もしくは未置換の低級アルキル基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アラルキルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基等が挙げられ、該低級アルキル基はこれらから選ばれる1又
- 25 は2個の置換基で置換されていることができる。また、記号R<sup>1</sup>で表される「置換もしくは未置換のアリール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ

基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ニトロ基等が挙げられ、該アリール基はこれらから選ばれる1又は2個の置換基で置換されていることができる。

- 記号 $R^2$ で表される「アリール部分が置換されていてもよいアルキル基」におけるアリール部分の置換基としては、記号 $R^1$ におけるアリール基の置換基について上記に説明したと同様な基が挙げられる。

- 記号 $R^4$ で表わされる「有機残基」は、有機化合物からなる残基であれば特に制限はないが、本明細書においては、一般には、置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基、置換もしくは未置換の複素環式基、置換もしくは未置換のアミノ基又は置換カルボニル基が包含される。

- ここで、「置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基」としては、好ましくは、置換もしくは未置換のアルキル、置換もしくは未置換のアルケニル、置換もしくは未置換のアルキニル、置換もしくは未置換のシクロアルキル、置換もしくは未置換のシクロアルケニル、置換もしくは未置換のアリール、置換もしくは未置換の架橋シクロアルキル又は置換もしくは未置換のスピロアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、置換もしくは未置換のアルキル、置換もしくは未置換のシクロアルキル又は置換もしくは未置換のアリール基が挙げられ、この中でも特に好ましいものとしては、置換もしくは未置換の低級アルキル基が挙げられる。

- 本明細書において、「アルキル基」には一般に炭素原子数が1～20個の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基が包含され、例えば前記低級アルキル基に加えて、5-メチルヘキシル、n-オクチル、n-デシル、n-ドデシル、n-ヘキサデシル、n-オクタデシル基等が挙げられ、「アルケニル基」には一般に炭素原子数が2～20個の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基が包含され、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、1,3-ブタジエニル、2-ペンテニル、1,4-ヘキサジエニル、9-オクタデセニル基等が挙げられ、「アルキニル基」には一般に炭素原子数が2～20個の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基が包含され、例えばエチニル、2-プロピニル、

4-ペンチニル基等が挙げられる。また、「シクロアルキル基」には一般に炭素原子数が3~10個のシクロアルキル基が包含され、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、「シクロアルケニル基」には一般に炭素原子数が4~10個のシクロアルケニル基が包含され、例えば2-シクロブテニル、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル基等が挙げられ、「アリール基」には一般に炭素原子数が6~20個の単環式もしくは多環式のアリール基が包含され、例えばフェニル、1-インデニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アズレニル、2-アントリル、2-フェナントリル、1-アセナフテニル基等が挙げられる。更に、  
10 「架橋シクロアルキル基」には一般に炭素原子数が4~20個の架橋シクロアルキル基が包含され、例えばビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル、ビスクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル、ビスクロ[4. 3. 2]ウンデカー-2-イル、アダマンチル基等が挙げられ、「スピロアルキル基」には一般に炭素原子数が7~20個のスピロアルキル基が包含され、例えばスピロ[4. 5]デカー-2-イル、スピロ[5. 5]デカー-3-イル基等が挙げられる。

また、本明細書において用いられる「置換もしくは未置換の複素環式基」における複素環式基は、好ましくは、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1~4個含有し且つ一つの環が4~8員環である単環式もしくは多環式の飽和したもしくは部分飽和した或いは芳香族の複素環であることができ、該複素環はさらに環状の炭化水素基と縮合環を形成していてもよい。そのような複素環式基の中でも更に好ましいものとしては、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環である単環式もしくは二環式の飽和したもしくは芳香族の複素環式基であって場合によりフェニル基と縮合していてもよい複素環式基を挙げることができる。

25 しかして、これらの「複素環式基」としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アゼピニル、アゾシニル基等の単環式の

- 芳香族複素環式基 (heteroaryl group) ; プリニル、ナフチジニル、プテリジニル基等の多環式の芳香族複素環式基 ; ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、フタラジニル、
- 5 キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ジベンズアゼピニル基等の環状の炭化水素基と縮合環を形成した芳香族複素環式基 ; アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル基等の飽和複素環式基 ; インドリニル、イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、クロマニル、イソクロマ
- 10 ニル基等の環状の炭化水素基と縮合環を形成した部分飽和した複素環式基等が挙げられる。

- 更に、上記「有機残基」の定義において用いられる「置換もしくは未置換のアミノ基」としては、未置換のアミノ基以外に、例えば、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は置換もしくは未置換のアリールアミノ基が挙げられ、
- 15 この中でも好ましくは、置換もしくは未置換のアリールアミノ基が挙げられる。

- また、上記「有機残基」の定義において用いられる「置換カルボニル基」なる語は、有機基で置換されたカルボニル基を意味し、好ましくは、置換もしくは未置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは未置換のアルキルカルボニル又は置換もしくは未置換のアリールカルボニル基が挙げられ、この中でも更に好ま
- 20 しいものとしては、置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル又は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を挙げることができる。

- 有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のアルキル基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アリールオキシ基、
- 25 メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルチオ基、アリールカルボニルチオ基、アリールチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級

アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、グアニジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ

5 ゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されて

10 いてもよい）、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環であって、さらにベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の複素環式基（この複素環式基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい）等が挙げられ、該アルキル基はこれらから選

15 ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも好適なものとしては、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ

20 シ基、低級アルコキシカルボニル基、低級シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合により1～5個のハロゲン原子、又は低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選

25 ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、並びにN及びSから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5又は6員環であって、さらにベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の芳香族複素環式基（この芳香族複素環式基は場合により低級アルキル基で置換されていてもよい）から

- 選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル基を挙げることができる。更に、この中で特に好適なものとしては、アリール基（このアリール基は場合により 1 ～ 5 個のハロゲン原子、又は低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラ
- 5   ラルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基及びニトロ基から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）又は N 及び S から選ばれるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する 5 又は 6 員環の芳香族複素環式基（この芳香族複素環式基は場合により 1 個の低級アルキル基で置換されていてもよい）で置換された低級アルキル基を挙げることができる。
- 10   有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のアルケニル基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子又はアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラ
- 15   ラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラ
- ラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい）等が挙げられ、該アルケニル基はこれらから選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、未置換で炭素原子数が 2 ～ 4 個
- 20   のアルケニル基を挙げることができる。

- 有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のシクロアルキル基」における置換基としては、例えば、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、オキソ基等が挙げられ、該シクロアルキル基はこれらから選ばれる 1 又は 2
- 25   個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、未置換で炭素原子数が 5 ～ 7 個のシクロアルキル基を挙げることができる。

有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のアリール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ

基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基等が挙げられ、該アリール基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、未置換で炭素原子数が6～10個のアリール基を挙げることもできる。

また、有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換の複素環式基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基等が挙げられ、該複素環式基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、場合により1個のアラルキルオキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、N及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環であって、さらにベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の複素環式基を挙げることもできる。

また、置換もしくは未置換のアミノ基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のアリールアミノ基」としては、例えば、アリール部分が場合により1～5個のハロゲン原子又は低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいアリールアミノ基を挙げることもできる。

更に、置換カルボニル基の定義において用いられる「置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、場合によりヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基及びアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキ



- シ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる1又は2個の置換基で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル基が挙げられ、この中でも特に好適なものとしては、未置換の低級アルキルオキシカルボニル基を挙げることができる。

- また、置換カルボニル基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基」としては、例えば、場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基が挙げられ、この中でも特に好適なものとしては、未置換のフェニルカルボニル基を挙げることができる。

さらに、本明細書において、

- 「アラルキル基」は、アリアル基で置換されたアルキル基であり、好ましくはアリアル置換低級アルキル基、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ジフェニルメチル基等が挙げられる。

- 「低級アルコキシ基」は、低級アルキル部分が前記の意味を有する低級アルキルオキシ基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ基等が挙げられる。

「低級アルカノイルオキシ基」は、低級アルキル部分が前記の意味を有する低級アルキルカルボニルオキシ基であり、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ基等が挙げられる。

- 「アリアルカルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、4-ニトロベンゾイルオキシ、2-ナフトイルオキシ基等が挙げられる。

「アリアルオキシ基」としては、例えば、フェノキシ、4-メチルフェノキシ、1-ナフトキシ基等が挙げられる。

「アラルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-フェニルエ

チルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、1-フェニルプロピルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

- 5 「低級アルカノイルチオ基」としては、例えば、アセチルチオ、プロピオニルチオ基等が挙げられる。

「アリールカルボニルチオ基」としては、例えば、ベンゾイルチオ、1-ナルトイルチオ基等が挙げられる。

- 10 「アリールチオ基」としては、例えば、フェニルチオ、2-ナフチルチオ基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ基等が挙げられる。

- 15 「低級アルカノイルアミノ基」としては、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ基等が挙げられる。

「アリールカルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンゾイルアミノ基等が挙げられる。

- 20 「アラルキルオキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ、4-ブromoベンジルオキシカルボニルアミノ、4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ、4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、t-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

- 25 「N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、N-メチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ、N-エチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エ

トキシカルボニル、 $\alpha$ -トキシカルボニル基等が挙げられる。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキルカルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル基等が挙げられる。

「アリアルカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル基等が挙げられる。

「ハロゲン化低級アルキル基」としては、例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

- 10 本発明において好ましい一群の化合物は、 $X^1$ が4-フルオロ基を表わし、 $X^2$ が水素原子を表わす場合の式(I)の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Qが4-ピリジル基を表わす場合の式(I)の化合物である。

- 15 本発明において好ましい別の一群の化合物は、 $R^1$ が未置換の低級アルキル基を表わす場合の式(I)の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、 $R^2$ が水素原子又はメチル基を表わす場合の式(I)の化合物である。

本発明において好ましいさらに別の一群の化合物は、 $R^3$ が $-C(=Y)-R^4$ を表わし且つYが酸素原子を表わす場合の式(I)の化合物である。

- 20 なお、本発明の前記式(I)の化合物において、 $R^1$ が水素原子を表わす場合、通常、該水素原子は反応条件等によりある割合でピラゾール環を構成する2つの窒素原子のどちらかに結合しているため、その置換位置を特定することができない。従って、本明細書において、化学構造式で用いている置換基 $R^1$ の置換位置の表現は、「 $R^1$ が水素原子を表わす場合はピラゾール環を構成する2つの窒素
- 25 原子のどちらに結合しているか不明である」ことを意味する。なお、 $R^1$ が水素原子以外の基を表わす場合はその置換位置が特定できるので、「 $R^1$ が水素原子以外の基を表わす場合はピラゾール環を構成する2つの窒素原子のどちらかの決まった位置に結合している」ことを意味する。

また、実施例等における化合物名の表記において、 $R^1$  が水素原子を表わす場合には、置換されていてもよいアミノ基の置換位置がピラゾール環の3-位となるような表現を用いて表記する。

本発明により提供される前記式 (I) の化合物の代表例としては、後記実施例

5 に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。

5- (4-フルオロフェニル) - 3-メタンスルホニルアミノ- 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

5- (3-クロロ- 4-フルオロフェニル) - 3- (4-メチルベンゼンスルホニルアミノ) - 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

10 3-アセチルアミノ- 5- (4-フルオロフェニル) - 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

3- (4-フルオロフェニル) - 5-イソブチルアミノ- 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

15 3- (4-フルオロフェニル) - 1-メチル- 4- (4-ピリジル) - 5- (3-トリフルオロアセチルアミノ) ピラゾール、

3- (3-クロロプロピオニルアミノ) - 5- (4-フルオロフェニル) - 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

3- (4-フルオロフェニル) - 5-ヒドロキシアセチルアミノ- 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

20 5- (4-フルオロフェニル) - 3- (3-ヒドロキシプロピオニルアミノ) - 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

3- (4-フルオロフェニル) - 5-メトキシアセチルアミノ- 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

25 3-エトキシアセチルアミノ- 5- (4-フルオロフェニル) - 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

3-アセトキシアセチルアミノ- 5- (4-フルオロフェニル) - 4- (4-ピリジル) ピラゾール、

3-ベンゾイルオキシアセチルアミノ- 5- (4-フルオロフェニル) - 4-

- (4-ピリジル) ピラゾール、  
3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-フェノキシアセチルアミノ  
-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
5-(4-フルオロフェニル)-3-メルカプトアセチルアミノ-4-(4-  
5 ピリジル) ピラゾール、  
3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-メチルチオアセチルアミノ  
-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
3-アセチルチオアセチルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-  
-ピリジル) ピラゾール、  
10 3-ベンゾイルチオアセチルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-  
-ピリジル) ピラゾール、  
3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-フェニルチオアセチルアミ  
ノ-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
5-アミノアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4  
15 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
3-(3-アミノプロピオニルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4  
- (4-ピリジル) ピラゾール、  
5-(4-フルオロフェニル)-3-(L-ロイシルアミノ)-4-(4-ピ  
リジル) ピラゾール、  
20 5-(4-フルオロフェニル)-3-メチルアミノアセチルアミノ-4-(4-  
-ピリジル) ピラゾール、  
5-ジェチルアミノアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メ  
チル-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
5-アセチルアミノアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メ  
25 チル-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
5-ベンゾイルアミノアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-  
メチル-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
3-(N'-p-メトキシカルボベンゾキシ-L-アラニルアミノ)-5-(4

- フルオロフェニル) - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 3 - (N' - カルボキチロプロピオニルアミノ) - 5 - (4-フルオロ  
 フェニル) - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 3 - L - アルギニルアミノ - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4 - (4-ピリ  
 5 ジル) ピラゾール、  
 5 - (3-カルボキシプロピオニルアミノ) - 3 - (4-フルオロフェニル)  
 - 1 - メチル - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 3 - (3-チロカルボニルプロピオニルアミノ) - 5 - (4-フルオ  
 ロフェニル) - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 10 3 - (3-ベンジルオキシカルボニルプロピオニルアミノ) - 5 - (4-フル  
 オロフェニル) - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 3 - (3-カルバモイルプロピオニルアミノ) - 5 - (4-フルオロフェニル)  
 - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 3 - (3-アセチルプロピオニルアミノ) - 5 - (4-フルオロフェニル) -  
 15 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 3 - (3-ベンゾイルプロピオニルアミノ) - 5 - (4-フルオロフェニル)  
 - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 3 - シクロペンチルアセチルアミノ - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4 - (4  
 -ピリジル) ピラゾール、  
 20 5 - シクロヘキシルアセチルアミノ - 3 - (4-フルオロフェニル) - 1 - メ  
 チル - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 5 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (4-フェニルブチルアミノ) - 4 -  
 (4-ピリジル) ピラゾール、  
 5 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (2-フルオロフェニルアセチルアミノ)  
 25 - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 3 - (4-アセトキシフェニルアセチルアミノ) - 5 - (4-フルオロフェニ  
 ル) - 4 - (4-ピリジル) ピラゾール、  
 5 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (2-メトキシフェニルアセチルアミノ)

- ー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
5ー (4ーフルオロフェニル)ー 3ー (2, 3ージメトキシフェニルアセチル  
アミノ)ー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
5ー (4ーフルオロフェニル)ー 3ー (2, 3ーメチレンジオキシフェニルア  
セチルアミノ)ー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
5ー (4ーフルオロフェニル)ー 3ー (4ーヒドロキシフェニルアセチルアミ  
ノ)ー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
3ー (4ーアミノフェニルアセチルアミノ)ー 5ー (4ーフルオロフェニル)  
ー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
10 5ー (4ーフルオロフェニル)ー 3ー (4ージメチルアミノフェニルアセチル  
アミノ)ー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
3ー (4ーアセチルアミノフェニルアセチルアミノ)ー 5ー (4ーフルオロフェ  
ニル)ー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
3ー (4ーカルボベンゾキシアミノフェニルアセチルアミノ)ー 5ー (4ーフ  
ルオロフェニル)ー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
15 5ー (2ーブromoー 4ーフルオロフェニルアセチルアミノ)ー 3ー (4ーフル  
オロフェニル)ー 1ーメチルー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
5ー (4ークロロー 2ーフルオロフェニルアセチルアミノ)ー 3ー (4ーフル  
オロフェニル)ー 1ーメチルー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
20 5ー (2ークロロー 4ーメチルフェニルアセチルアミノ)ー 3ー (4ーフルオ  
ロフェニル)ー 1ーメチルー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
5ー (2ークロロー 4ーメトキシフェニルアセチルアミノ)ー 3ー (4ーフル  
オロフェニル)ー 1ーメチルー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
5ー (2ークロロー 4ートリフルオロメチルフェニルアセチルアミノ)ー 3ー  
25 (4ーフルオロフェニル)ー 1ーメチルー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
5ー (2ークロロー 4ーヒドロキシフェニルアセチルアミノ)ー 3ー (4ーフ  
ルオロフェニル)ー 1ーメチルー 4ー (4ーピリジル) ピラゾール、  
5ー (4ーアミノー 2ークロロフェニルアセチルアミノ)ー 3ー (4ーフルオ

- ロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
5 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオ  
ロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
5 - (2 - エチルフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル)  
5 - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
5 - (2, 4 - ジトリフルオロメチルフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 -  
フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシフェニルアセチルアミ  
ノ) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
10 5 - (4 - アセトキシフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニ  
ル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メルカプトフェニルアセチルアミ  
ノ) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - メチルチオフェニル  
15 アセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
5 - (4 - ジメチルアミノフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェ  
ニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
5 - (2 - アセチルアミノフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェ  
ニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
20 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (L - チロシル  
アミノ) ピラゾール、  
5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 - ピリジル  
アセチルアミノ) ピラゾール、  
5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 - キノリル  
25 アセチルアミノ) ピラゾール、  
5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ピペリジノプロピオニルアミノ)  
- 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール、  
5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (L - トリプト



- フィルアミノ) ピラゾール、  
3-シクロヘキシルカルボニルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
5 5-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ヒドロキシシクロヘキシルカルボニルアミノ)-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-(4-ピリジルカルボニルアミノ) ピラゾール、  
5-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フロイルアミノ)-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
10 5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-(2-テノイルアミノ) ピラゾール、  
5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-(2-キノリルカルボニルアミノ) ピラゾール、  
5-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピペラジニルカルボニルアミノ)-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
15 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(2-クロロフェニルアセチルアミノ)-1-メチル-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
20 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
3-メトキシリルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
5-(4-フルオロフェニル)-3-フェニルオキサリルアミノ-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
25 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-[フェニル(チオアセチル)アミノ]-4-(4-ピリジル) ピラゾール、  
5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-

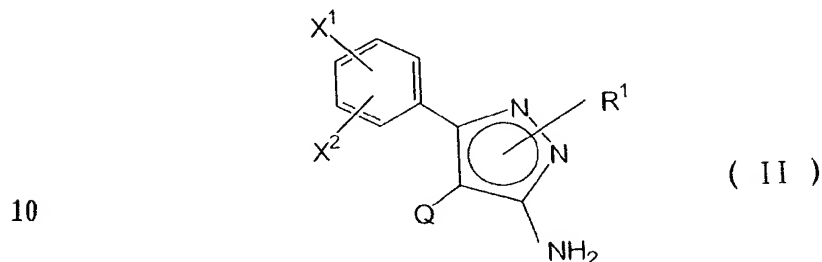
- 4- (4-キノリル) ピラゾール、  
 3- (4-クロロフェニルアセチルアミノ) - 5- (4-フルオロフェニル)  
 - 4- (4-キノリル) ピラゾール、  
 3- (4-フルオロフェニル) - 5- [N- (2-フルオロフェニルアセチル)  
 5 - N-メチルアミノ] - 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラゾール、  
 5- [N- (2-ブロモフェニルアセチル) - N-メチルアミノ] - 3- (4-  
 フルオロフェニル) - 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラゾール、  
 5- [N- (2-クロロ- 4-フルオロフェニルアセチル) - N-メチルアミ  
 ノ] - 3- (4-フルオロフェニル) - 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラ  
 10 ザール、  
 5- [N- (2, 5-ジフルオロフェニルアセチル) - N-メチルアミノ] -  
 3- (4-フルオロフェニル) - 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラゾール、  
 5- (N-エチル-N-フェニルアセチルアミノ) - 3- (4-フルオロフェ  
 ニル) - 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラゾール、  
 15 1-エチル- 5- (N-エチル-N-フェニルアセチルアミノ) - 3- (4-  
 フルオロフェニル) - 4- (4-ピリジル) ピラゾール、  
 1- (2-ヒドロキシエチル) - 5- [N- (2-ヒドロキシエチル) - N-  
 フェニルアセチルアミノ] - 3- (4-フルオロフェニル) - 4- (4-ピリジ  
 ル) ピラゾール、  
 20 5- (N-ベンジル-N-フェニルアセチルアミノ) - 3- (4-フルオロフェ  
 ニル) - 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラゾール、  
 5- [N- (4-クロロフェニルメチル) - N-フェニルアセチルアミノ] -  
 3- (4-フルオロフェニル) - 1-メチル- 4- (4-ピリジル) ピラゾール  
 等。  
 25 本発明の式 (I) の化合物は、また、塩を形成することができ、その塩の例と  
 しては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢  
 酸、蔞酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩  
 等が挙げられ、中でも製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

本発明によれば、前記式 (I) の化合物は、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  で表わされる置換基の種類に依存して、例えば、以下の (a) ~ (e) に述べるいずれかの方法で製造することができる。

方法 (a) : 前記式 (I) において  $R^2$  が水素原子を表わし、 $R^3$  が  $-C(=Y)$

5  $-R^4$  を表わし、ここで Y が酸素原子を表わす場合の式 (I) の化合物は、

(i) 式



式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、Q 及び  $R^1$  は前記の意味を有する、  
のアミノ化合物と式



15 式中、 $R^4$  は前記の意味を有する、

のカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させるか、或いは

(ii) 上記式 (II) のアミノ化合物の反応性誘導体と上記式 (III) のカルボン酸とを反応させる、

ことにより製造することができる。

20 方法 (b) : 前記式 (I) において  $R^3$  が  $-C(=Y)-R^4$  を表わし、ここで Y が硫黄原子を表わす場合の式 (I) の化合物は、Y が酸素原子を表わす場合の式 (I) の化合物をローソン試薬 (Lawesson reagent) で処理することにより製造することができる。

方法 (c) : 前記式 (I) において  $R^2$  が水素原子を表わし、 $R^3$  が有機スルホン基を表わす場合の式 (I) の化合物は、前記式 (II) の化合物を有機スルホン酸又はその反応性誘導体で処理することにより製造することができる。

方法 (d) : 前記式 (I) において  $R^1$  が置換もしくは未置換の低級アルキル基を表わす場合の式 (I) の化合物は、 $R^1$  が水素原子を表わす場合の式 (I) の

化合物をアルキル化する、例えば、置換もしくは未置換の低級アルキルハライドで処理することにより製造することができる。

方法(e)：前記式(I)において $R^2$ が低級アルキル基又はアリール部分が置換されていてもよいアラルキル基を表わす場合の式(I)の化合物は、 $R^2$ が水

- 5 素原子を表わす場合の式(I)の化合物をアルキル化又はアラルキル化する、例えば、低級アルキルハライド又はアラルキルハライドで処理することにより製造することができる。

- 前記方法(a)の(i)において、式(II)のアミノ化合物と式(III)のカルボン酸又はその反応性誘導体(例えば、酸クロリド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル等)との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、  
10 例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等の中で、必要に応じて、塩基、例えば1,  
15 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(DBU)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の存在下に行うことができる。反応温度は、使用する式(II)のカルボン酸又はその反応性誘導体の種類により異なるが、通常、-10℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至約50℃の範囲内の温度が  
20 適している。

方法(a)の(i)において、式(III)のカルボン酸として遊離のカルボン酸を用いる場合、該カルボン酸は予め、例えば1,1-カルボニルジイミダゾール、1,1-チオニルジイミダゾール等で処理してイミダゾリド等の反応性誘導体に変換しておくことが好ましい。

- 25 また、反応性誘導体として酸クロリドを用いる場合、該酸クロリドは予め、例えばイミダゾール及びDBU等で処理してイミダゾリド等の他の反応性誘導体に変換して反応を行うこともできる。

なお、反応性誘導体として酸クロリド又は混合酸無水物を用いて反応を行う場

合、所期とするピラゾール環の 3-位のアミノ基にカルボン酸残基が導入される  
以外に、ピラゾール環を構成する窒素原子のうちのどちらか 1 個所の窒素原子及  
び／又は Q が 4-ピリジル基を表わす場合には該 4-ピリジル基の窒素原子にも  
カルボン酸残基が導入されることがあるが、この複数のカルボン酸残基が導入さ  
れた化合物は、続いて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリで処理す  
ることにより本発明の式 (I) の化合物に変えることができる。

方法 (a) の (i) において、式 (I I) の化合物に対する式 (I I I) のカル  
ボン酸又はその反応性誘導体の使用割合は、一般に、式 (I I) の化合物 1 モル  
当たり式 (I I I) のカルボン酸又はその反応性誘導体を少なくとも 1 モル、  
好ましくは 1.5 ~ 10 モル、さらに好ましくは 2 ~ 5 モルの範囲内とすること  
ができる。また、塩基の使用量は、一般に、式 (I I I) のカルボン酸又はその  
反応性誘導体 1 モルあたり少なくとも 1 モル、好ましくは 1 ~ 2 モルの範囲内と  
することができる。

前記方法 (a) の (i i) において、式 (I I) のアミノ化合物の反応性誘導  
体 (例えば、ホスファゾ化合物、ホスホロアミデート化合物、ホスホロアミダイ  
ド化合物、イソシアネート、チオイソシアネート等) と式 (I I I) のカルボン  
酸との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフ  
ラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳  
香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジ  
メチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシ  
ド等の中で、必要に応じて、塩基、例えばピリジン、1,8-ジアザビシクロ [5  
. 4. 0] ウンデカー 7-エン (DBU)、トリエチルアミン、ジイソプロピル  
エチルアミン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等の存在下に行  
うことができる。反応温度は、使用する式 (I I) のアミノ化合物の反応性誘導  
体の種類により異なるが、通常、-10℃乃至反応混合物の還流温度、好ましく  
は氷冷下乃至約 50℃の範囲内の温度が適している。

なお、上記反応は、通常、式 (I I) の遊離のアミノ化合物を、上記の塩基の  
存在下に、三塩化リン、ピロ亜リン酸テトラエチルエステル、ホスゲン等で処理

し、生成する式 (I I) のアミノ化合物の反応性誘導体を単離することなく前記式 (I I I) のカルボン酸と反応させることにより行なうことができる。

前記方法 (b) において、Y が酸素原子を表す場合の式 (I) の化合物のローソン試薬による処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等の中で行うことができる。反応温度は、通常、50℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは80℃乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度が適している。

方法 (b) において用いられるローソン試薬とは、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィドのことであり、このローソン試薬の使用割合は、一般に、Y が酸素原子を表わす場合の式 (I) の化合物1モル当たりローソン試薬を少なくとも1モル、好ましくは1.05~1.5モルの範囲内の割合で用いることができる。

前記方法 (c) における有機スルホン酸又はその反応性誘導体 (酸クロリド等) による処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等の中で行うことができる。反応温度は、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは水冷下乃至室温付近の温度が適している。

なお、式 (I I) の化合物は、予め水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム-*tert*-ブトキシド等の塩基で処理し、そのアミノ基を活性化させておくことが好ましい。

方法 (c) において、式 (I I) の化合物に対する有機スルホン酸又はその反応性誘導体の使用割合は、一般に、式 (I I) の化合物1モル当たり有機スルホン酸又はその反応性誘導体を少なくとも1モル、好ましくは1~2モル、さらに好ましくは1.05~1.5モルの範囲内とすることができる。

前記方法 (d) におけるR<sup>1</sup>が水素原子を表す場合の式 (I) の化合物の低級アルキルハライドによる処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、

テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム-*t*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下に行うことができる。この処理

5 において用いることのできる低級アルキルハライドとしては、例えばメチルアイオダイド、エチルアイオダイド、イソプロピルアイオダイド等を挙げることができる。反応温度は、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至室温付近の温度が適している。

$R^1$  が水素原子を表わす場合の式 (I) の化合物に対する低級アルキルハライドの使用割合は、一般に、式 (I) の化合物 1 モル当たり、低級アルキルハライドを少なくとも 1 モル、好ましくは 1.1 ~ 1.5 モルの範囲内とすることができる。

10

前記方法 (e) における  $R^2$  が水素原子を表す場合の式 (I) の化合物の低級アルキルハライドによる処理は、上記方法 (d) における  $R^1$  が水素原子を表す場合の式 (I) の化合物の低級アルキルハライドによる処理について述べたのと同様にして行なうことができる。また、 $R^2$  が水素原子を表す場合の式 (I) の化合物のアラルキルハライド、例えば、ベンジルブロマイド、フェネチルアイオダイド等による処理も、上記方法 (d) における  $R^1$  が水素原子を表す場合の式 (I) の化合物の低級アルキルハライドによる処理について述べたのと同様な反応条件において行なうことができる。

15

20

なお、 $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子を表わす場合の式 (I) の化合物を用いて本反応を行う場合には、ピラゾール環の窒素原子は予めピロリジン等の保護基で保護しておき、反応終了後に該保護基を脱離せしめるようにするのが有利である。

また、本明細書において説明した反応において、 $R^3$  で表わされる基がアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の反応に関与する可能性のある基を含有している場合、該基は適当な保護基、例えばアミノ基についてはベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等；ヒドロキシ基についてはベンジル基、アセチル基、メトキシメチル基等；カルボキシ基についてはメチルエステル、

25

エチルエステル等で適宜保護しておき、反応終了後に該保護基を脱離せしめるようにするのが有利である。

- 以上に述べた如くして製造される前記式 (I) の化合物又はその塩は、それ自体既知の手段、例えば再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

- 以上に説明した本発明の式 (I) で表わされるアミノピラゾール誘導体又はその塩は、優れた p 3 8 M A P キナーゼ阻害作用及びそれに基づく T N F -  $\alpha$ 、I L - 1、I L - 6 及び C O X - I I 等の産生阻害作用を有しており、T N F -  $\alpha$  関連疾患、I L - 1 関連疾患、I L - 6 関連疾患、C O X - I I 関連疾患、例えば、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、変形性関節症、乾癬、H I V、喘息、敗血性ショック、炎症性腸疾患、クローン病、アルツハイマー病、糖尿病、悪液質、骨粗鬆症、移植片対宿主病、成人呼吸窮迫症候群、動脈硬化、痛風、糸球体腎炎、うっ血性心不全、潰瘍性大腸炎、敗血症、大脳マラリア、再狭窄症(restenosis)、肝炎、全身性エリテマトーデス、血栓症、骨吸収病(born resorption disease)、慢性肺炎症疾患(chronic pulmonary inflammation disease)、心再灌流障害、腎再灌流障害、癌、ライター症候群、切迫早産、湿疹、同種移植拒絶反応、発作、発熱、ベーチェット病、神経痛、髄膜炎、日焼け、接触性皮膚炎、急性滑膜炎、脊椎炎、筋変性(muscle degeneration)、血管新生、結膜炎、乾癬性関節炎、ウイルス性心筋炎、膵炎、膠芽腫、出血、関節炎、エンドトキシンショック、寄生虫感染、結核、心筋梗塞、ハンセン病、糖尿病性結膜症、過敏性腸症候群(I B S)、移植拒絶、火傷、気管支炎、虚血性心疾患、子癇、肺炎、腫脹の寛解(remission of swelling)、腰痛症、咽喉頭炎、川崎病、脊髄病、アトピー性皮膚炎等の処置剤として有用である。

- 本発明の式 (I) の化合物又はその塩の p 3 8 M A P キナーゼ (p 3 8 M A P K) 阻害作用は次のようにして測定することができる。

(1) p 3 8 M A P K 結合阻害活性の測定

p 3 8 M A P K 結合阻害活性は、ヒト単球由来培養細胞である T H P - 1 細胞のサイトゾール分画を使用して行った。すなわち、T H P - 1 細胞をセルライセ



スバッファー（20 mM トリス塩酸緩衝液（pH 7.4）、1 mM 塩化マグネシウム、1 mM PMSF（フェニルメチルスルホニルフルオライド）、1 mM ペプスタチンA、1 mM ロイペプチン、10 mg/ml アプロチニン）に懸濁した後、水中で超音波処理した。その後、100,000 X gで1時間超  
 5 遠心し、得られる上清液（サイトゾール分画）の蛋白濃度を測定し、サイトゾール分画の蛋白濃度が1 mg/ml となるようにセルライセスバッファーで希釈した後、小分け分注し、使用時まで-80℃で保存した。

結合阻害活性は、THP-1細胞のサイトゾール分画（100 μg蛋白量）と被験化合物を15℃で30分間インキュベートした後、ラジオリガンドとして  
 10 <sup>3</sup>H-SB202190（925 GBq/mmol、アマシャム社製、英国）を1.11 KBq添加し、15℃で3時間反応させた。非特異的結合は、20 μMのSB203580を添加して測定した。遊離及び結合型放射性リガンドを分離するために、チャコール溶液（1%チャコール、0.1%デキストランT-70）を加えた後、15分間氷冷し、遠心分離（3,000 rpm、10分、4℃）し  
 15 た。得られる上清中の放射活性は、液体シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

なお、ラジオリガンドとして用いた<sup>3</sup>H-SB202190は、4-（4-フルオロフェニル）-2-（4-ヒドロキシ-3,5-ジ-<sup>3</sup>H-フェニル）-5-（4-ピリジル）イミダゾールであり、非特異的結合の測定のために添加した  
 20 SB203580は、4-（4-フルオロフェニル）-2-（4-メタンシルホニルフェニル）-5-（4-ピリジル）イミダゾールである。

本発明の化合物の測定結果を下記に示す。

	化 合 物	I C <sub>50</sub> (nM)
25	実施例 1	0.042
	実施例 3	0.032
	実施例 24	0.0023
	実施例 35	0.0012

	実施例 3 6	0. 0 0 6 1
	実施例 3 8	0. 0 3 5
	実施例 4 1	0. 0 0 1 7
	実施例 4 6	0. 0 0 0 4 3
5	実施例 4 8	0. 0 2 6
	実施例 4 9	0. 0 8 3
	実施例 5 1	0. 0 0 0 2 1
	実施例 5 2	0. 0 3 2
	実施例 5 6	0. 0 0 0 0 0 8 8
10	実施例 5 7	0. 0 0 0 8 4
	実施例 6 0	0. 0 5 7
	実施例 6 7	0. 0 5 0
	実施例 6 9	0. 0 0 0 1 6
	実施例 9 2	0. 0 5 5
15	実施例 9 7	0. 0 4 1
	実施例 9 9	0. 0 2 9
	実施例 1 0 4	0. 0 2 0
	実施例 1 0 6	0. 0 2 8
	実施例 1 0 9	0. 0 8 2
20	実施例 1 1 7	0. 0 3 5
	実施例 1 2 0	0. 2 5
	実施例 1 3 4	0. 0 2 5

上記のとおり、本発明の前記式 (I) の化合物又はその塩は、優れた p 3 8 M  
 25 A P K 結合障害活性を有しており、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤として、ヒト、  
 その他の哺乳動物に対する予防、治療、処置のため、経口投与又は非経口投与（例  
 えば筋注、静注、関節腔内投与、直腸投与、経皮投与など）することができる。

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体形態（例

例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠、パッチ剤など）、半固体形態（例えば、坐剤、軟膏など）又は液体形態（例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。かかる製剤の製造の際に使用しうる無毒性の添加物としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形等に応じて変えることができるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の範囲内の濃度で、そして液体形態の場合には0.05～10重量%の範囲内の濃度で含有していることが望ましい。

本発明の化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、体重、投与経路、症状の軽重、医者診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日当たり、0.02～10mg/kg、好適には0.1～2mg/kgとすることができる。しかし、患者の症状の軽重、医者診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

#### 実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例 1

5-（4-フルオロフェニル）-3-フェニルアセチルアミノ-4-（4-ピリジル）ピラゾールの合成

3-アミノ-5-（4-フルオロフェニル）-4-（4-ピリジル）ピラゾール

- ル 254 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に懸濁し、トリエチルアミン 306 mg を加えた。ついで、フェニルアセチルクロリド 464 mg のテトラヒドロフラン溶液 5 ml を滴下した後、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール 20 ml – 2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 2 ml 混液に溶解し、1 時間攪拌した後、析出した結晶をろ取した。さらに、ここで得られた結晶をメタノール 20 ml – 2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 2 ml 混液に懸濁した後、5 時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー 20 g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール = 30 : 1) にて精製し、無色結晶の標題化合物 80 mg (収率: 22%) を得た。

融点: 289.2 ~ 290.4 °C (n-ヘキサン-酢酸エチル-エタノール)

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.25 (bs, 1H), 9.93 (bs, 1H), 8.34 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.50 ~ 7.06 (m, 9H), 7.01 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 1694, 1600, 1586 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 372 (M<sup>+</sup>), 91 (base)

- 20 実施例 1 と同様にして、以下の実施例 2 ~ 21 の化合物を合成した。

## 実施例 2

5- (4-フルオロフェニル) -3- (3-フェニルプロピオニルアミノ) -4- (4-ピリジル) ピラゾール

- 25 融点: 253.5 ~ 255.1 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.20 (bs, 1H), 9.68 (bs, 1H), 8.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.50 ~ 6.93 (m, 9H), 7.06 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.00 ~ 2.70 (m, 2H)

, 2.70~2.35 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3368, 1676, 1602, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 386 ( $M^+$ ), 254 (base)

### 5 実施例 3

5-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メトキシフェニルアセチルアミノ)  
-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 265.1~266.2°C

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.21 (bs, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.45~8.15 (m, 2H), 7.50~6.65 (m, 10H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3300, 1678, 1608, 1588, 1250  $\text{cm}^{-1}$

15 Mass,  $m/e$ : 402 ( $M^+$ ), 121 (base)

### 実施例 4

3-(3,4-ジクロロフェニルアセチルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)  
-4-(4-ピリジル)ピラゾール

20

融点: 285.7~286.7°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.27 (bs, 1H), 9.92 (bs, 1H), 8.50~8.15 (m, 2H), 7.70~6.90 (m, 9H), 3.59 (s, 2H)

25 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1674, 1606, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 444 ( $M^++4$ ), 442 ( $M^++2$ ), 440 ( $M^+$ ), 254 (base)

## 実施例 5

5- (4-フルオロフェニル) -3- (2-フェニルプロピオニルアミノ) -4-  
- (4-ピリジル) ピラゾール

5 融点: 240.6 ~ 241.0 °C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.21 (bs, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.40 ~ 8.10 (m, 2H), 7.45 ~ 7.00 (m, 9H), 6.89 (d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 2H), 3.95 ~ 3.60 (m, 1H), 1.35 (d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 3H)

10 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3264, 1658, 1606, 1508  $\text{cm}^{-1}$   
Mass,  $m/e$ : 386 ( $M^+$ ), 105 (base)

## 実施例 6

3- (4-クロロフェニルアセチルアミノ) -5- (4-フルオロフェニル) -  
15 4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点: 273.2 ~ 277.3 °C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.25 (bs, 1H), 10.13 (bs, 0.4H), 9.85 (bs, 0.6H), 8.31 (bs, 2H), 7.5 ~ 6.9 (m, 12H), 3.7 ~ 3.4 (m, 2H)

20 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1692, 1602, 1514, 1228, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 406 ( $M^+$ ), 254 (base), 125

## 25 実施例 7

5- (4-フルオロフェニル) -3- (4-メチルフェニルアセチルアミノ) -  
4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点：262.8～264.7℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.26 (bs, 1H), 9.82 (bs, 1H), 8.33 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 2H), 7.45～7.06 (m, 8H), 7.01 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 2H), 3.50 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1690, 1602, 1512, 1224, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 386 ( $M^+$ ), 254, 105 (base)

#### 10 実施例 8

5-（4-フルオロフェニル）-4-（4-ピリジル）-3-（4-トリフルオロメチルフェニルアセチルアミノ）ピラゾール

融点：282.1～288.4℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.26 (bs, 1H), 9.96 (bs, 1H), 8.34 (bs, 2H), 7.70～7.10 (m, 8H), 7.01 (bd, 2H), 3.67 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1692, 1608, 1510, 1326, 1160, 1122, 832  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 440 ( $M^+$ ), 254 (base), 159

#### 実施例 9

3-フェニルアセチルアミノ-5-フェニル-4-（4-ピリジル）ピラゾール

25 融点：257.3～264.1℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.23 (bs, 1H), 9.82 (bs, 1H), 8.30 (bd,  $J=4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.5～7.1 (m, 10H), 7.01 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 2H), 3.55 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1694, 1604, 772, 698  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 354 ( $M^+$ ), 236, 91 (base)

#### 実施例 10

- 5 5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-キノリル)-3-フェニルアセチル  
アミノピラゾール

融点: 273.4~275.3°C (n-ヘキサン-エタノール)

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.39 (bs, 1H), 10.03 (bs, 0.4H), 9.76 (bs, 0.6H), 8.87 (d,  $J=4.4\text{ Hz}$ , 0.8H), 8.74 (d,  $J=4.4\text{ Hz}$ , 1.2H), 8.15~6.65 (m, 13H), 3.49, 3.35 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1682, 1608, 1512, 1230, 842  $\text{cm}^{-1}$

- 15 Mass,  $m/e$ : 422 ( $M^+$ ), 304, 91 (base)

#### 実施例 11

5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-(2-チエニルアセチルアミノ)ピラゾール

20

融点: 264.6~268.3°C (n-ヘキサン-酢酸エチル) (分解)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46 (dd-like, 2H), 7.61~7.46 (m, 3H), 7.21~6.88 (m, 8H), 4.65 (s, 2H)

- 25 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1660, 1608, 1232  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 378 ( $M^+$ ), 97 (base)

#### 実施例 12



5- (4-フルオロフェニル) -3- (2-フェニル-n-ブチリルアミノ) -  
4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点: 266.8~268.4°C

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.21 (bs, 1H), 9.89 (bs, 1H), 8.23 (d,  $J=4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.44~7.10 (m, 9H), 6.90 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.52 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H), 2.16~1.47 (m, 2H), 0.80 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H)
- 10 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3272, 2864, 1658, 1518, 1504, 1230, 830  $\text{cm}^{-1}$
- Mass,  $m/e$ : 400 ( $M^+$ ), 91 (base)

#### 実施例 13

- 15 3-ベンゾイルアミノ-5- (4-フルオロフェニル) -4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点: 270.5~276.1°C

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.50 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H)  
20 , 7.89~6.94 (m, 11H)
- IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1674, 1601, 1515  $\text{cm}^{-1}$
- Mass,  $m/e$ : 358 ( $M^+$ ), 105 (base)

#### 実施例 14

- 25 5- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシアセチルアミノ-4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点: 264~266°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.5~13.3 (bs, 1H), 9.6~9.3 (bs, 1H), 8.59 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~7.0 (m, 6H), 5.7~5.4 (bs, 1H), 3.94 (bs, 2H)

5 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3250, 1608, 1510  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 312 ( $\text{M}^+$ , base)

#### 実施例 15

5- (4-フルオロフェニル) -3-メトキシアセチルアミノ-4- (4-ピリ  
10 ジル) ピラゾール

融点: 246~248°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.5~13.1 (bs, 1H), 9.8~9.4 (bs, 1H), 8.46 (dd,  $J=1.3, 4.6\text{ Hz}$ , 2H),  
15 7.5~7.0 (m, 6H), 3.93 (s, 2H), 3.30 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200, 1672, 1608, 1512  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 326 ( $\text{M}^+$ , base)

#### 実施例 16

20 3- [ [5- (4-フルオロフェニル) -4- (4-ピリジル) ] ピラゾール-  
3-イル] アミノカルボニルプロピオン酸ナトリウム

融点: 196~200°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.44 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H)  
25 , 7.5~7.0 (m, 6H), 2.55 (m, 4H)

#### 実施例 17

5- (4-フルオロフェニル) -3-プロピオニルアミノ-4- (4-ピリジル)

## ピラゾール

融点：272.0～275.0℃（n-ヘキサン-酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 13.22 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.50～8.43 (m, 2H), 7.49～7.19 (m, 4H), 7.12 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 2.22 (q,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H), 1.00 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  : 1688, 1608, 1510, 1222, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$  : 310 ( $\text{M}^+$ ), 254, 57 (base)

## 実施例 18

5-(4-フルオロフェニル)-3-イソブチリルアミノ-4-(4-ピリジル)ピラゾール

15

融点：291.1～294.0℃（n-ヘキサン-酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 13.22 (bs, 1H), 9.48 (bs, 1H), 8.50～8.41 (m, 2H), 7.48～7.02 (m, 6H), 1.01 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  : 1666, 1604, 1508, 1216, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$  : 324 ( $\text{M}^+$ ), 254 (base)

## 実施例 19

25 5-(4-フルオロフェニル)-3-イソバレリルアミノ-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：291.1～294.0℃（n-ヘキサン-酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.21 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.47~8.41 (m, 2H), 7.46~7.03 (m, 6H), 2.20~1.95 (m, 2H), 1.20~0.65 (m, 7H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1684, 1604, 1514, 1238, 838  $\text{cm}^{-1}$

5  $\text{m}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 338 ( $\text{M}^+$ ), 254, 57 (base)

## 実施例 20

5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-バレリルアミノピ

10 ラゾール

融点: 273.7~275.8°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.21 (bs, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.46 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.48~7.02 (m, 4H), 7.12 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 2.24~2.15 (m, 2H), 1.51~1.22 (m, 4H), 0.85 (t,  $J=5.7\text{ Hz}$ , 3H)

15

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1680, 1606, 1510, 1238, 836  $\text{cm}^{-1}$

20 Mass,  $m/e$ : 338 ( $\text{M}^+$ ), 254 (base)

## 実施例 21

5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-ピバロイルアミノ  
ピラゾール

25

融点: 217.9~220.6°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.23 (bs, 1H), 9.16 (bs, 1H), 8.44 (dd,  $J=1.3, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.48~7.1

6 (m, 4H), 7.11 (dd,  $J=1.5, 4.4$  Hz, 2H), 1.14 (s, 9H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1664, 1606, 1512, 1224, 836  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 338 ( $M^+$ ), 57 (base)

## 実施例 22

5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-トリフルオロアセチルアミノピラゾールの合成

10

3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール 254 mg と トリエチルアミン 0.30 ml を テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、氷冷攪拌下、無水トリフルオロ酢酸 400 mg 加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 50 g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール = 30:1) にて精製し、無色結晶の標題化合物 220 mg (収率: 63%) を得た。

融点: 260.1 ~ 265.2 °C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.55 (bs, 1H), 11.31 (bs, 1H), 8.46 (dd,  $J=1.5, 4.4$  Hz, 2H), 7.50 ~ 7.07 (m, 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1742, 1608, 1512, 1224, 838  $\text{cm}^{-1}$

25 Mass,  $m/e$ : 350 ( $M^+$ , base), 254

## 実施例 23

3-シクロヘキシルアセチルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4

## ーピリジル) ピラゾールの合成

シクロヘキシル酢酸 220 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、-10℃で冷却攪拌下、N-メチルモルホリン 160 mg とイソブチルクロホルメート 220 mg を加え 15 分攪拌した。3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル) ピラゾール 127 mg を加え 30 分間攪拌した後、室温にて 4 日間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を室温にてメタノール 10 ml に溶解し 2 規定水酸化ナトリウム 1 ml を加え 90 分間室温攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 30 g (溶出溶媒, クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製し、無色結晶の標題化合物 55 mg (収率:29%) を得た。

15

融点: 296.3~299.9℃ (n-ヘキサノール酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.20 (bs, 1H), 9.55 (bs, 1H), 8.48~8.42 (m, 2H), 7.46~7.04 (m, 4H), 7.12 (dd,  $J=1.5, 4.4$  Hz, 2H), 2.09 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.73~1.47 (m, 5H), 1.19~0.78 (m, 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1680, 1606, 1512, 1234, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass, m/e: 378 ( $\text{M}^+$ ), 254, 55 (base)

25

## 実施例 24

3-(2-クロロフェニルアセチルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル) ピラゾールの合成

- 3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール 150 mg をピリジン 6 ml に分散し、食塩-氷浴上で冷却し、攪拌しながら、三塩化リン 122 mg を滴下した。同温度で 25 分間攪拌した後、2-クロロフェニル酢酸 335 mg を加え、20 時間室温で攪拌した。ピリジンを減圧留去後、残渣をメタノール、クロロホルムで抽出した。水洗後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー 80 g (溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=50：1～30：1) にて精製し、標題化合物 101 mg (収率：42%) を得た。

10

融点：238.8～240.1℃ (n-ヘキサン-エタノール)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 13.26 (bs, 1H), 9.88 (bs, 1H), 8.43 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H), 7.5～7.2 (m, 8H), 7.13 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 2H)

- 15 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  : 1664, 1608, 1506, 1228, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$  : 406 ( $M^+$ ), 254, 125 (base)

実施例 24 と同様にして、以下の実施例 25～33 の化合物を合成した。

## 20 実施例 25

3-(3-クロロフェニルアセチルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：249.7～250.8℃ (n-ヘキサン-エタノール)

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 13.26 (bs, 1H), 10.17 (bs, 0.2H), 9.90 (bs, 0.8H), 8.32 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H), 7.5～7.1 (m, 8H), 7.00 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H), 3.56 (s, 2H)

I R (K B r)  $\nu_{\max}$  : 1 6 9 4, 1 6 0 0, 1 5 1 2, 1 2 2 2, 8 3 8 c  
m<sup>-1</sup>

M a s s, m/e : 4 0 6 (M<sup>+</sup>), 2 5 4 (b a s e), 1 2 5

## 5 実施例 26

5- (4-フルオロフェニル) -3- (4-フルオロフェニルアセチルアミノ)  
-4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点 : 2 5 9. 4 ~ 2 6 1. 2 °C (n-ヘキサノール)

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1 3. 2 5 (b s, 1H), 1 0. 1 2 (b  
s, 0. 2H), 9. 8 6 (b s, 0. 8H), 8. 3 0 (b d, 2H), 7.  
5 ~ 6. 7 (m, 10H), 3. 6 1 (s, 0. 4H), 3. 5 3 (s, 1. 6  
H)

15 I R (K B r)  $\nu_{\max}$  : 1 6 9 2, 1 6 0 2, 1 5 0 6, 1 2 2 4, 8 4 0 c  
m<sup>-1</sup>

M a s s, m/e : 3 9 0 (M<sup>+</sup>), 2 5 4, 1 0 9 (b a s e)

## 実施例 27

5- (4-フルオロフェニル) -3- (4-ニトロフェニルアセチルアミノ) -  
20 4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点 : 2 9 9. 3 ~ 3 0 2. 3 °C (n-ヘキサノール-テトラヒドロフラン-エタノール)

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1 3. 2 6 (b s, 1H), 1 0. 0 0 (b  
s, 1H), 8. 3 6 (b d, 2H), 8. 1 7 (d, J=8. 6 Hz, 2H),  
7. 6 5 ~ 7. 1 0 (m, 6H), 7. 0 3 (d, J=4. 8 Hz, 2H), 3.  
7 4 (s, 2H)

I R (K B r)  $\nu_{\max}$  : 1 6 9 2, 1 6 0 6, 1 5 1 2, 1 3 4 6, 1 2 2 0,



840 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 417 (M<sup>+</sup>), 254 (base), 136

### 実施例 28

- 5 5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-(3-チエニルアセチルアミノ)ピラゾール

融点: 279.6~282.9°C (分解)

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.22 (bs, 1H), 9.84 (bs, 1H), 8.36 (dd-like, 2H), 7.50~7.11 (m, 9H), 7.00 (dd-like, 2H), 3.58 (s, 2H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 1660, 1624, 1600, 1518, 1508, 1494, 1222, 842, 700 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 378 (M<sup>+</sup>), 97 (base)

15

### 実施例 29

5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-(4-ピリジルアセチルアミノ)ピラゾール

- 20 融点: 248.3~251.8°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.55~8.37 (m, 4H), 7.40~7.14 (m, 6H), 7.10~6.92 (m, 4H), 3.71 (s, 2H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 1660, 1608, 1232 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 373 (M<sup>+</sup>), 120 (base)

25

### 実施例 30

3-(1-メチル-2-ピロリルアセチルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：238.7～239.9℃（n-ヘキサノール）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J=1.7, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.96 (bs, 1H), 7.45～6.90 (m, 6H), 6.78 (dd,  $J=1.7, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 6.71～6.65 (m, 1H), 6.19～6.08 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.53 (s, 3H)  
 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1592, 1512, 1220, 838  $\text{cm}^{-1}$   
 Mass,  $m/e$ : 375 ( $\text{M}^+$ ), 94 (base)

#### 10 実施例 31

5-（4-フルオロフェニル）-3-（2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニルアセチルアミノ）-4-（4-ピリジル）ピラゾール

融点：325℃以上（n-ヘキサノール）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.3 (bs, 1H), 10.1 (bs, 1H), 8.45 (dd,  $J=1.3, 4.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.5～7.2 (m, 4H), 7.11 (dd,  $J=1.3, 4.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.79 (s, 2H)  
 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3216, 1674, 1606, 1512, 1002  $\text{cm}^{-1}$   
 Mass,  $m/e$ : 462 ( $\text{M}^+$ ), 254 (base)

#### 実施例 32

3-ジフェニルアセチルアミノ-5-（4-フルオロフェニル）-4-（4-ピリジル）ピラゾール

融点：266.5～269.2℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 2H), 7.

4.5~7.21 (m, 14H), 6.96 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H), 5.10 (s, 1H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3228, 1668, 1608, 1500, 1232, 836  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 448 ( $M^+$ ), 167 (base)

### 実施例 33

3-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェニルアセチルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

10

融点: 239.1~241.5°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.34 (dd,  $J=1.8$  Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.36~6.97 (m, 11H), 1.43 (d,  $J=11.6$  Hz, 6H)

15 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3304, 1666, 1604, 1508, 1236, 834  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 400 ( $M^+$ ), 119 (base)

### 実施例 34

20 5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

(a) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-ピリジル)プロピオニトリルの合成

25 4-ピリジリアセトニトリル 32 g と 2,5-ジオキソピロリジニル 4-フルオロベンゾエート 86 g をジメチルホルムアミド 1.3 L に溶解し、炭酸カリウム 164 g を加え室温にて 1 日攪拌した。その反応溶液はセライト濾過した後、減圧下濾液を濃縮し残留物に水を加え、塩酸水溶液で中和した。析出した結晶を

濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄後、通風乾燥し、標題化合物 67 g (収率 : 103%) を得た。

融点 : 220.0 ~ 223.0 °C (分解)

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 8.23 ~ 7.97 (m, 4H), 7.80 ~ 7.61 (m, 2H), 7.12 (t,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H)  
 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  : 2180, 1636, 1608, 1542, 1492, 1408, 1374, 1342, 1222, 1202, 1156,  $830 \text{ cm}^{-1}$   
 Mass,  $m/e$  : 240 ( $\text{M}^+$ ), 123 (base)

10

(b) 1-メチルー t-ブチルカルバゼートの合成

- メチルヒドラジン 26 g と水酸化ナトリウム 23 g をメタノール 500 ml に溶解し、氷冷下、ジ- t-ブチルジカルボナート 123 g のメタノール溶液 500 ml を 2 時間かけ滴下した。さらに、その反応溶液を室温にて 2 時間攪拌した。  
 15 その反応溶液中に析出した析出物はセライトで濾却し、減圧下濾液を濃縮した。油状残留物に水 500 ml を加え、塩化アンモニウム水溶液で中和した後、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し標題化合物 79 g (収率 : 97%) を得た。

20 油状物質

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.06 (br, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)  
 IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  : 1694, 1365,  $1154 \text{ cm}^{-1}$

25 (c) 5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルー4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-ピリジル)プロピオニトリル 2.0 g にオキシ塩化リン 10 ml を加え、油浴中 100 °C にて 1 時間

攪拌した。その反応溶液を減圧下濃縮後、残渣をエタノール150mlに溶解し、  
 1-メチル-4-ピリジルカルバゼート3.5gを加え、1.5時間加熱環流した。  
 その反応溶液にトリフルオロ酢酸3mlを加え、油浴中100℃にて攪拌した。  
 放冷後、反応溶液を減圧下濃縮し、水を加え重曹で中和し、クロロホルムにて抽  
 5 出した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。  
 油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー80g（溶出溶媒、クロロホル  
 ム：メタノール=50：1-20：1）にて精製し、標題化合物1.5g（収率  
 ：62%）を得た。

10 融点：155.2~157.9℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.53 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H),  
 7.50~6.83 (m, 4H), 7.08 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H),  
 3.77 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  : 1598, 1212

15 Mass,  $m/e$  : 268 ( $\text{M}^+$ , base)

### 実施例 35

5-(2,5-ジフルオロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェ  
 ニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)-ピラゾールの合成

20

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジ  
 ル)ピラゾール268mgと2,5-ジフルオロフェニル酢酸258mgをピリ  
 ジン10mlに溶解し、室温にて三塩化リン0.09mlを滴下した。室温で一  
 晩攪拌した後、反応溶液を濃縮し、2N-NaOH水溶液を加えクロロホルムに  
 25 て抽出した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し  
 た。結晶残渣をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物247mg（収率：56  
 %）を得た。

融点：207.0～208.0℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.62–6.87 (m, 10H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d-like, 2H)

5 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1606, 1498, 1220  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 422 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

実施例35と同様にして、以下の実施例36～82の化合物を合成した。

#### 実施例 36

10 5-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：216.9～224.6℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.60–8.42 (m, 2H), 7.42–6.87 (m, 10H), 3.95 (d-like, 2H), 3.81 (s, 3H)

15 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1676, 1606, 1452  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 438 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

#### 実施例 37

20 5-(3,4-ジクロロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：205.1～207.0℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.40 (dd,  $J=1.3, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.49–6.81 (m, 10H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 2H)

25 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1670, 1602, 1523, 1472, 1448, 1219  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 454 ( $M^+$ ), 268 (base)

### 実施例 38

5 5-(2,6-ジクロロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 252.5~256.7°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (d,  $J=3.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.50~6.80 (m, 9H), 4.14 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)

10 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1678, 1608, 1438, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 454 ( $M^+$ ), 268 (base)

### 実施例 39

15 5-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 229.0~232.7°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.47 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.46~6.80 (m, 9H), 3.83 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)  
20 H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1694, 1606, 1494, 1240  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 438 ( $M^+$ ), 268 (base)

### 実施例 40

25 5-(2,4-ジフルオロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 225.5~228.3°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.50~6.70 (m, 9H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1676, 1604, 1506, 1222  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 422 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

#### 実施例 41

5-(2,4-ジクロロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

10

融点: 224.3~225.4 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.45~6.83 (m, 9H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)

15 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3272, 1678, 1602, 1570, 1508, 1200, 846, 826  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 456 ( $\text{M}^++2$ ), 454 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

#### 実施例 42

20 5-(3,4-ジメトキシフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 128.1~129.6 $^{\circ}\text{C}$

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.41~7.22 (m, 2H), 7.20~6.68 (m, 8H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1676, 1606, 1516, 1448, 1262,



1 2 2 4  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 446 ( $M^+$ ), 151 (base)

#### 実施例 43

- 5 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(3,4-メチレンジオキシ  
フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 113.6~116.5°C

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.47 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2  
10 H), 7.42-7.26 (m, 2H), 7.10-6.63 (m, 8H), 6.  
00 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1603, 1502, 1489, 1447, 1262,  
1246  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 430 ( $M^+$ ), 135 (base)

15

#### 実施例 44

5-(3,5-ジメトキシフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェ  
ニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

- 20 融点: 174.4~180.3°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.44 (dd,  $J=1.7, 4.5\text{ Hz}$ , 2  
H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.09-6.87 (m, 5H), 6.  
40 (s, 3H), 3.76 (s, 9H), 3.67 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1602, 1448, 1207, 1157  $\text{cm}^{-1}$

- 25 Mass,  $m/e$ : 446 ( $M^+$ ), 151 (base)

#### 実施例 45

5-(3,5-ジトリフルオロメチルフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フ

ルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) - ピラゾール

融点: 228.3 ~ 230.6 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.40 (dd-like, 2H), 7.86  
5 - 7.61 (m, 3H), 7.40-7.26 (m, 2H), 7.12-6.87 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 1680, 1606, 1526, 1380, 1280, 1222, 1176 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 522 (M<sup>+</sup>), 268 (base)

10

#### 実施例 46

5 - (2, 6 - ジフルオロフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール

15 融点: 239.9 ~ 242.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.42 (dd, J = 1.7, 4.5 Hz, 2H), 7.46-6.84 (m, 10H), 3.79 (s, 5H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 1694, 1606, 1470, 1014 m<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 422 (M<sup>+</sup>), 127 (base)

20

#### 実施例 47

5 - (3, 4 - ジフルオロフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ピラゾール

25 融点: 214.2 ~ 217.7 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.44 (dd, J = 1.4, 4.5 Hz, 2H), 7.44-6.84 (m, 10H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 2H)

I R (K B r)  $\nu_{\max}$  : 1 6 0 6, 1 4 9 8, 1 2 2 0  $\text{m}^{-1}$

M a s s,  $m/e$  : 4 2 2 ( $\text{M}^+$ ), 1 2 7 (b a s e)

#### 実施例 48

- 5 5- (3, 5-ジフルオロフェニルアセチルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点 : 2 0 8. 5 ~ 2 1 0. 2 °C

- $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 8. 4 4 (d d,  $J=1. 4, 4. 5 \text{ Hz}$ , 2 H), 7. 4 2 ~ 6. 7 0 (m, 1 0 H), 3. 7 7 (s, 3 H), 3. 7 2 (s, 2 H)

I R (K B r)  $\nu_{\max}$  : 1 6 2 4, 1 6 0 0, 1 5 1 4, 1 4 5 0, 1 1 2 0  $\text{m}^{-1}$

M a s s,  $m/e$  : 4 2 2 ( $\text{M}^+$ ), 2 6 8 (b a s e)

15

#### 実施例 49

5- (2, 3-ジフルオロフェニルアセチルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール

- 20 融点 : 1 8 1. 3 ~ 1 8 2. 5 °C (ジエチルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 8. 4 3 (d d,  $J=1. 5, 4. 4 \text{ Hz}$ , 2 H), 7. 4 2 ~ 6. 8 7 (m, 1 0 H), 3. 7 8 (s, 5 H)

I R (K B r)  $\nu_{\max}$  : 1 6 7 8, 1 6 0 6, 1 4 9 4, 1 2 2 0  $\text{m}^{-1}$

M a s s,  $m/e$  : 4 2 2 ( $\text{M}^+$ ), 1 2 7 (b a s e)

25

#### 実施例 50

5- (3, 5-ジメチルフェニルアセチルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点：211.2～212.4℃

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.41–7.22 (m, 2H), 7.08–6.87 (m, 8H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1670, 1606, 1522  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 414 ( $M^+$ ), 268 (base)

#### 実施例 51

10 5-(2,5-ジメチルフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：179.9～185.1℃

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.46 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.40～7.22 (m, 2H), 7.09～6.78 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3236, 1672, 1606, 1504  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 414 ( $M^+$ ), 268 (base)

20

#### 実施例 52

5-(2,4-ジメトキシフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

25 融点：179.3～182.2℃

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.39 (dd,  $J=1.7, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.41–6.84 (m, 8H), 6.58–6.44 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.67 (s, 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1674, 1604, 1512, 1450, 1208,  
1156  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 446 ( $M^+$ ), 151 (base)

5 実施例 53

5-(2,3-ジメトキシフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェ  
ニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 185.4~193.4°C

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.33 (dd,  $J=1.7, 4.5\text{ Hz}$ , 2  
H), 7.85 (br, 1H) 7.41-6.83 (m, 9H), 3.88 (s,  
6H), 3.72 (s, 5H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1603, 1477, 1225  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 446 ( $M^+$ ), 91 (base)

15

実施例 54

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)-5-(3,  
4,5-トリメトキシフェニルアセチルアミノ)ピラゾール

20 融点: 178.1~180.4°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2  
H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.19-6.84 (m, 5H), 6.  
45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 9H), 3.68 (s  
, 2H)

25 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1672, 1592, 1507, 1462, 1237,  
1125  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 476 ( $M^+$ ), 181 (base)

## 実施例 55

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(2, 3, 4, 5, 6-ペン  
タフルオロフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

5 融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.1, 4.8\text{ Hz}$ , 2H),  
7.89 (s, 1H), 7.5~6.7 (m, 6H), 3.85 (s, 2H),  
3.82 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1686, 1608, 1506, 1010, 840  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 476 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

## 実施例 56

5-(2-クロロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-  
15 1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 215.9~217.8°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ ,  
2H), 7.53~6.97 (m, 10H), 3.85 (s, 2H), 3.72  
20 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1680, 1604, 1520, 1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 420 ( $\text{M}^+$ ), 125 (base)

## 実施例 57

5-(2-ブロモフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-  
25 1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 223.8~227.6°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.41 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.96 (br, 1H), 7.66–6.85 (m, 11H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1692, 1604, 1224  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 464 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

#### 実施例 58

5 – (3-ブロモフェニルアセチルアミノ) – 3 – (4-フルオロフェニル) –  
1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

10

融点: 78.5 ~ 80.2  $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 2H), 7.47 ~ 6.89 (m, 10H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3244, 3064, 1682, 1604, 1570,  
1508, 1476, 1408, 1224, 840  $\text{cm}^{-1}$

15

Mass,  $m/e$ : 466 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 464 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

#### 実施例 59

5 – (4-ブロモフェニルアセチルアミノ) – 3 – (4-フルオロフェニル) –  
20 1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 199.8 ~ 202.1  $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.59 ~ 6.88 (m, 10H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3228, 1664, 1602, 1568, 1514,  
1488, 1448, 1220, 844  $\text{cm}^{-1}$

25

Mass,  $m/e$ : 466 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 464 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

## 実施例 60

3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フルオロフェニルアセチルアミノ)  
-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

5 融点: 196.8~198.1°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.42 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H),  
7.53~6.80 (m, 10H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s,  
2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1678, 1606, 1516, 1222  $\text{cm}^{-1}$

10 Mass,  $m/e$ : 404 ( $\text{M}^+$ ), 109 (base)

## 実施例 61

3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-フルオロフェニルアセチルアミノ)  
-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

15

融点: 196.9~199.1°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H),  
7.44~6.87 (m, 11H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s,  
2H)

20 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1671, 1604, 1522, 1488, 1448,  
1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 404 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

## 実施例 62

25 3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニルアセチルアミノ)  
-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 217.3~219.7°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.8, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.45~6.65 (m, 10H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1668, 1602, 1512, 1222  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 404 ( $\text{M}^+$ ), 109 (base)

### 実施例 63

3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-メトキシフェニルアセチルアミノ)-1-メチル-4-(4-ピリジル)

10

融点: 135.0~141.2°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.43-7.22 (m, 2H), 7.06-6.79 (m, 9H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 2H)

15 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1604, 1491, 1448, 1221, 1157  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 416 ( $\text{M}^+$ ), 121 (base)

### 実施例X 64

20 3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニルアセチルアミノ)-1-メチル-4-(4-ピリジル) ピラゾール

融点: 172.3~176.1°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.46~6.65 (m, 10H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1660, 1606, 1510, 1250  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 416 ( $\text{M}^+$ ), 121 (base)

## 実施例 65

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(2-ニトロフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

5

融点: 240.9~242.4°C

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.47-8.40 (m, 2H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.68~6.83 (m, 9H), 4.01 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)

10 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1694, 1604, 1575, 1522, 1342, 1227 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 431 (M<sup>+</sup>), 268 (base)

## 実施例 66

15 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(3-ニトロフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 220.2~230.2°C

20  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.47-8.11 (m, 4H), 7.70-6.87 (m, 9H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1698, 1687, 1630, 1604, 1562, 1526, 1484, 1477, 1450, 1354, 1225, 841 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 431 (M<sup>+</sup>), 268 (base)

## 25 実施例 67

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(2-メチルフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：197.6～200.5℃（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.45～6.70 (m, 10H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)

5 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1670, 1606, 1506, 1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 400 ( $M^+$ ), 105 (base)

#### 実施例 X 68

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)-5-(2-トリフルオロメチルフェニルアセチルアミノ)ピラゾール

融点：242.7～244.5℃（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.80～6.65 (m, 11H), 3.92 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H)

15 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1696, 1608, 1316  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 454 ( $M^+$ ), 159 (base)

#### 実施例 69

20 3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシフェニルアセチルアミノ)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：206.8～209.2℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.35 (dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 4.5 Hz, 2H), 7.46～6.80 (m, 10H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)

25 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3224, 1674, 1604, 1498, 1248  $\text{cm}^{-1}$

Mass, m/e : 416 (M<sup>+</sup>), 91 (base)

#### 実施例 70

5 5-(4-ベンジルオキシフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェ  
ニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 147.8~150.1°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.39 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 2H)  
 10 , 7.47~6.85 (m, 15H), 5.09 (s, 2H), 3.73 (s, 3  
H), 3.65 (s, 3H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 3216, 1660, 1606, 1510, 1240,  
 840 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e : 492 (M<sup>+</sup>), 91 (base)

#### 15 実施例 71

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(4-メチルチオフェニルア  
 セチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 182.5~184.7°C

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.44 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 2H)  
 , 7.41~6.88 (m, 10H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s,  
 2H), 2.50 (s, 3H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 3212, 1658, 1604, 1518, 1448,  
 1228, 836 cm<sup>-1</sup>

25 Mass, m/e : 432 (M<sup>+</sup>, base)

#### 実施例 72

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)-5-(3

ートリフルオロメチルフェニルアセチルアミノ) ピラゾール

融点: 193.4~195.8℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.39 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 2H), 7.62~6.86 (m, 10H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3236, 2952, 1678, 1608, 1568, 1506, 1450, 1334, 1222, 1164, 1126,  $840\text{ cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 454 ( $\text{M}^+$ ), 268 (base)

#### 10 実施例 73

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-4-(4-ピリジル) ピラゾール

融点: 210.0~214.9℃ (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.37 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.50~6.65 (m, 11H), 3.90~3.55 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.60 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1672, 1606, 1508,  $1222\text{ cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 400 ( $\text{M}^+$ ), 105 (base)

20

#### 実施例 74

3-(4-フルオロフェニル)-5-( $\alpha$ -フルオロフェニルアセチルアミノ)-1-メチル-4-(4-ピリジル) ピラゾール

25 融点: 92.1~96.1℃ (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.93 (m, 1H), 7.50~6.90 (m, 11H), 5.97 (d,  $J=48.1\text{ Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1698, 1606, 1510, 1222  $\text{cm}^{-1}$   
 Mass,  $m/e$ : 404 ( $M^+$ ), 109 (base)

#### 実施例 75

- 5 5-[(2-ブテン-1-ノイル) アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)-  
 1-メチル-4-(4-ピリジル) ピラゾールおよび5-[(3-ブテン-1-  
 ノイル) アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-  
 ピリジル) ピラゾールの混合物

- 10 融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.6~8.3 (m, 2H), 7.5~6.8 (m, 6H), 6.2~5.8 (m, 1H), 5.5~5.1 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.21 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 1.2H), 1.94 (dd,  $J=1.5, 7.0\text{ Hz}$ , 1.2H)

- 15 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1680, 1606, 1222, 840  $\text{cm}^{-1}$   
 Mass,  $m/e$ : 336 ( $M^+$ ), 268 (base)

#### 実施例 76

- 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)-5-(2-  
 20 -ピリジルアセチルアミノ) ピラゾール

融点: 148.9~149.4  $^{\circ}\text{C}$  (n-ヘキサン-酢酸エチル)

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.04 (bs, 1H), 8.50~8.20 (m, 3H), 7.78 (dd,  $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.50~  
 25 6.80 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1670, 1604, 1222  $\text{cm}^{-1}$   
 Mass,  $m/e$ : 387 ( $M^+$ ), 93 (base)

## 実施例 77

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)-5-(3-ピリジルアセチルアミノ)ピラゾール

5 融点: 220.0~220.9°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.60~8.15 (m, 4H), 7.95~7.53 (m, 2H), 7.46~6.75 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1700, 1604, 1220  $\text{cm}^{-1}$

10 Mass,  $m/e$ : 387 ( $\text{M}^+$ ), 92 (base)

## 実施例 78

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)-5-(4-ピリジルアセチルアミノ)ピラゾール

15

融点: 141.3~143.4°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.57 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 2H), 8.40 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 2H), 7.61 (bs, 1H), 7.47~6.70 (m, 8H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 2H)

20 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1668, 1604, 1516  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 387 ( $\text{M}^+$ ), 92 (base)

## 実施例 79

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(1-メチルピロール-2-イルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

25

融点: 165.1~168.1°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H)

, 7.50~6.80 (m, 7H), 6.64 (dd,  $J=2.2, 2.4$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J=2.2$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.33 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1672, 1606, 1506, 1222  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 389 ( $M^+$ ), 94 (base)

#### 実施例 80

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)-5-(3-チエニルアセチルアミノ)ピラゾール

10

融点: 151.9~154.6°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46 (dd,  $J=1.5, 4.4$  Hz, 2H), 7.50~6.83 (m, 9H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s, 2H)

15 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1668, 1606, 1506, 1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 392 ( $M^+$ ), 97 (base)

#### 実施例 81

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(1-ピラゾリルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

20

融点: 144.7~146.3°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (bs, 1H), 8.44 (dd,  $J=1.5, 4.4$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.55~6.83 (m, 7H), 6.40 (dd,  $J=2.0, 2.2$  Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)

25

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1690, 1606, 1518, 1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 376 ( $M^+$ ), 295 (base)



## 実施例 82

3-(4-フルオロフェニル)-5-(インドール-3-イルアセチルアミノ)-  
1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

5

融点: 66.9~68.8℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.65~6.75 (m, 13H), 3.86 (d,  $J=4.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3418, 1694, 1607, 1439, 1221  
10  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 83

5-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾールの合  
15 成

(a) 2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロフェニル酢酸の合成

2-クロロ-6-フルオロフェニル酢酸 1.89 g を濃硝酸 20 ml に懸濁し、濃硫酸 10 ml を加え、3時間半、加熱環流した。反応液を氷水にあげ、析出物を濾取し、少量の精製水で洗浄後、乾燥し、白色粉末の標題化合物 1.83 g (収率: 78%) を得た。  
20

融点: 145.0℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (dd,  $J=9.2, 5.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.17 (dd,  $J=9.1, 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.98 (d,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 2H)  
25

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3500~2500, 1698, 1536, 1342  
 $\text{cm}^{-1}$

Mass, m/e : 233 (M<sup>+</sup>), 198 (base)

- (b) 5-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

実施例 35において、2, 5-ジフルオロフェニル酢酸の代わりに上記 (a) 工程で得た 2-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロフェニル酢酸を用いて同様に反応させて、標題化合物を得た。

- 10 融点 : 129. 2~130. 6°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8. 47 (d, J=4. 8 Hz, 2H)、7. 89 (m, 1H)、7. 36~6. 97 (m, 7H)、4. 07 (d, J=2. 0 Hz, 2H)、3. 83 (s, 3H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub> : 1684、1606、1532、1352 cm<sup>-1</sup>

- 15 Mass, m/e : 483 (M<sup>+</sup>), 268 (base)

#### 実施例 84

3-(N'-カルボベンゾキシ-L-アラニルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

20

アルゴンガス気流下、Z-L-アラニン 421 mg およびカルボニルジイミダゾール (CDI) 306 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、室温にて 10 分攪拌した。ついで、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール 150 mg および 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン (DBU) 287 mg を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 20 g (溶出溶媒, クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製し、白色粉末の標題化合物 88 mg (収率 : 32%) を得た。

融点：190.0～191.3℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.41～6.99 (m, 11H), 5.09 (s, 2H), 4.04 (m, 1H),  
5 1.45 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3500～2500, 1682, 1608  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 459 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

実施例84と同様にして、以下の実施例85～89の化合物を合成した。

#### 10 実施例 85

3-(N'-カルボベンゾキシ-L-バリルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：231.1℃

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.47 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.40～7.21, 7.03～6.91 (m, 9H), 7.14 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 6.02 (br d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 5.10 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 0.98 (dd,  $J=3.7, 6.8\text{ Hz}$ , 6H)

20 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3500～2500, 1688, 1610, 1512  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 487 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

#### 実施例 86

25 3-(N'-カルボ- $\alpha$ -ブトキシ-L-アラニルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：223.0～224.7℃

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.42~7.27, 7.08~6.92 (m, 4H), 7.18 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 5.40 (br d, 1H), 4.30 (m, 1H), 1.44 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 3H), 1.38 (s, 9H)
- 5 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3600~2700, 3280, 1680, 1608, 1516  $\text{cm}^{-1}$
- Mass,  $m/e$ : 425 ( $\text{M}^+$ ), 281 (base)

## 実施例 87

- 10 3-(N'-カルボート-ブトキシ-L-バリルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 217.1~217.6°C

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.42~7.24, 7.11~6.92 (m, 4H), 7.18 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ ), 5.36 (br d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.00 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.99 (dd,  $J=3.7, 6.6\text{ Hz}$ , 6H)
- 15 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3600~2700, 3208, 2980, 1664, 1608, 1512  $\text{cm}^{-1}$
- 20 Mass,  $m/e$ : 453 ( $\text{M}^+$ ), 254 (base)

## 実施例 88

- 25 3-(N'-カルボート-ブトキシ-L-プロリルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 124.6~125.7°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.43 (bs, 1H), 8.60 (dd,  $J$

= 1. 5, 4. 4 Hz, 2H), 7. 46~7. 22, 7. 08~6. 88 (m, 4H), 7. 16 (dd, J=1. 5, 4. 4 Hz, 2H), 4. 51 (br d, J=5. 9 Hz, 1H), 3. 41 (m, 2H), 2. 04 (m, 4H), 1. 34 (s, 9H)

5 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3600~2400, 1652, 1604, 1506  $\text{cm}^{-1}$

Mass, m/e: 451 ( $\text{M}^+$ ), 281 (base)

#### 実施例 89

10 3-(N'-カルボートートキシ-N'-メチル-L-フェニルアラニルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 232. 4~233. 1°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8. 52 (dd, J=1. 5, 4. 6 Hz, 2H),  
15 , 7. 42~7. 26, 7. 01~6. 91 (m, 9H), 7. 08 (dd, J=1. 8, 4. 6 Hz, 2H), 4. 89 (m, 1H), 3. 23 (m, 2H), 2. 77 (s, 3H), 1. 33 (s, 9H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3336, 2976, 1672, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Mass, m/e: 515 ( $\text{M}^+$ ), 57 (base)

20

#### 実施例 90

3-(L-アラニルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール 塩酸塩の合成

25 5-(4-フルオロフェニル)-3-(N'-カルボートートキシ-L-アラニルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール80mgを酢酸エチル2mlに溶解し、2. 9mol/L HCl-酢酸エチル溶液5mlを加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに懸濁し、析出

している粉末をろ取し、白色粉末の標題化合物 60 mg (収率 73%) を得た。

融点: 210.2~211.5°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.73 (br d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 2H),  
5 7.86 (br d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.56~7.13 (m, 4H),  
4.14 (q,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 1H), 1.69 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3500~2500, 1700, 1632, 1514  $\text{cm}^{-1}$

10 Mass,  $m/e$ : 325 ( $\text{M}^+$ ), 254 (base)

実施例 90 と同様にして、以下の実施例 91 の化合物を合成した。

#### 実施例 91

5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-(L-バリルアミ  
15 ノ)ピラゾール 塩酸塩

融点: 205.3~206.4°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.72 (br d,  $J=3.7\text{ Hz}$ , 2H),  
7.90 (br d,  $J=3.7\text{ Hz}$ , 2H), 7.55~7.13 (m, 4H)  
20 , 4.06 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.26~1.05 (m, 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3500~2500, 1692, 1632, 1500  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 353 ( $\text{M}^+$ ), 72 (base)

25

#### 実施例 92

5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ニトロフェニルアセチルアミノ)-  
4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

アルゴンガス気流下、2-ニトロフェニル酢酸543mgおよびカルボニルジイミダゾール486mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、室温にて10分攪拌した。ついで、3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール254mgおよびDBU457mgを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムに懸濁し、飽和重曹水および、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー40g（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=100：1）にて精製し、白色粉末の標題化合物70mg（収率：14%）を得た。

融点：242.4～244.1℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.47 (m, 2H), 8.05 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66～6.98 (m, 10H), 4.62 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  : 3500～2500, 1670, 1602  $\text{cm}^{-1}$

Mass, m/e : 417 ( $\text{M}^+$ ), 254 (base)

### 実施例 93

5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-アミノフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ニトロフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール11mgをメタノール5mlに溶解し、シクロヘキセン100mg、5%パラジウム-炭素20mgを加え、1時間加熱環流した。濾過後減圧濃縮し、淡褐色粉末の標題化合物8mg（収率：79%）を得た。

融点：196.3～197.1℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.35 (m, 2H), 7.59～6.84 (m, 10H), 4.60 (br s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3500～2000, 1676, 1602  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 387 ( $\text{M}^+$ ), 254 (base)

実施例93と同様にして、以下の実施例94の化合物を合成した。

#### 実施例 94

5- (3-アミノフェニルアセチルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -  
10 1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点：110.6～119.0℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.60～6.46 (m, 11H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s,  
15 , 2H), 1.63 (br, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1675, 1608, 1509, 1449, 1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 401 ( $\text{M}^+$ ), 106 (base)

#### 20 実施例 95

5- (4-ヒドロキシフェニルアセチルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -  
1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾールの合成

アルゴンガス気流下、5- (4-ベンジルオキシフェニルアセチルアミノ) -  
25 3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール  
0.11g、水酸化パラジウム-炭素22.9mg、シクロヘキセン8mlをエ  
タノール15mlに加え、加熱還流下23時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し  
た後、触媒を濾去し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム



クロマトグラフィー 30 g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール = 100 : 0 ~ 40 : 1) にて精製し、白色結晶の標題化合物 61. 3 mg (収率: 69%) を得た。

5 融点: 127. 1 ~ 128. 6 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8. 29 (d,  $J = 6. 2 \text{ Hz}$ , 2H), 7. 84 ~ 6. 68 (m, 10H), 3. 73 (s, 3H), 3. 58 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3224, 1676, 1606, 1514, 1450, 1224, 840  $\text{cm}^{-1}$

10 Mass,  $m/e$ : 402 ( $\text{M}^+$ ), 107 (base)

#### 実施例 96

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾールおよび3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-

15 -(4-ピリジル)ピラゾールの合成

60%水素化ナトリウム0. 17 gのジメチルホルムアミド懸濁液に、氷冷下、3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール1. 00 gのジメチルホルムアミド溶液10 mlを滴下した後、室温にて30分  
20 攪拌した。ついで、よう化メチル0. 67 gのジメチルホルムアミド溶液5 mlを滴下した後、室温にて3時間攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、クロロホルムにて抽出後、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー250 g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール = 20 : 1) にて精製し、第一溶出物として、3-  
25 -アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール0. 34 g (淡褐色結晶, 収率: 32%), 第二溶出物として、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール0. 45 g (淡褐色結晶, 収率: 43%) を得た。

## 第一溶出物

融点：194.6～195.7℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H)  
 5, 7.35～6.95 (m, 4H), 7.02 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ ,  
 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.61 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3308, 1600, 1218Mass,  $m/e$ : 268 ( $\text{M}^+$ , base)

## 10 第二溶出物

融点：155.2～157.9℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H)  
 , 7.50～6.83 (m, 4H), 7.08 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ ,  
 2H), 3.77 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H)

15 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1598, 1212Mass,  $m/e$ : 268 ( $\text{M}^+$ , base)

実施例96と同様にして、以下の実施例97～103の化合物を合成した。

## 実施例 97

20 1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルアセチルアミノ-4  
 -(4-ピリジル)ピラゾール

融点：219.0～221.2℃ (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H)  
 25, 7.50～6.70 (m, 11H), 4.02 (q,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H),  
 3.74 (s, 2H), 1.45 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1680, 1604, 1528, 1218  $\text{cm}^{-1}$ Mass,  $m/e$ : 400 ( $\text{M}^+$ ), 282 (base)

## 実施例 98

5- (2-クロロフェニルアセチルアミノ) -1-エチル-3- (4-フルオロフェニル) -4- (4-ピリジル) ピラゾール

5

融点: 226.0~232.3°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H),  
 , 7.55~6.70 (m, 10H), 4.06 (q,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H),  
 3.87 (s, 2H), 1.46 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H)

10 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1672, 1606, 1510, 1220  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 434 ( $\text{M}^+$ ), 282 (base)

## 実施例 99

3- (4-フルオロフェニル) -5-フェニルアセチルアミノ-1-プロピル-  
 15 4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点: 176.5~178.5°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H),  
 , 7.50~6.70 (m, 11H), 3.90 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H),  
 20 3.73 (s, 2H), 1.86 (m, 2H), 0.91 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ,  
 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1668, 1606, 1524, 1220  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 414 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

## 25 実施例 100

1-エチル-3- (4-フルオロフェニル) -4- (4-ピリジル) -5- (2-  
 -ピリジルアセチルアミノ) ピラゾール

融点：147.5～149.5℃（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.89 (bs, 1H), 8.53～8.40 (m, 1H), 8.32 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.86～7.55 (m, 1H), 7.50～6.83 (m, 8H), 4.08 (q,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 3.89 (s, 2H), 1.48 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H)  
 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1668, 1606, 1512  $\text{cm}^{-1}$   
 Mass,  $m/e$ : 401 ( $\text{M}^+$ ), 309 (base)

#### 実施例 101

10 1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-ピラゾリルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点：161.6～169.7℃（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.44 (bs, 1H), 8.44 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.65 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.56～6.83 (m, 7H), 6.40 (dd,  $J=2.0, 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.94 (s, 2H), 4.05 (q,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.47 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H)  
 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1690, 1606, 1522  $\text{cm}^{-1}$   
 20 Mass,  $m/e$ : 390 ( $\text{M}^+$ ), 309 (base)

#### 実施例 102

1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

25

融点：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.36 (bd,  $J=4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.5～6.8 (m, 10H), 4.13 (t,  $d=5.9\text{ Hz}$ , 2H), 3.75 (s

, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.75 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 2.24 (s, 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3220, 2948, 1668, 1606, 1224, 842  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 403, 58 (base)

### 実施例 103

1-(2-ベンジルオキシエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

10

融点: 142.9~144.2°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.39 (dd,  $J=1.5, 4.6$  Hz, 2H), 7.65 (bs, 1H), 7.5~6.8 (m, 15H), 4.38 (s, 2H), 4.22 (t,  $J=5.3$  Hz, 2H), 3.79 (t,  $J=5.3$  Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 2H)

15

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1684, 1604, 1248, 1224, 1104, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 536 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

### 20 実施例 104

3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(2-メトキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

1-(2-ベンジルオキシエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾールを実施例95と同様に処理して標題化合物を得た。

25

融点: 200.6~204.2°C (エタノール-n-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.36 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H),  
 7.61 (s, 1H), 7.5~6.7 (m, 10H), 4.09 (m, 4H),  
 4.22 (t,  $J=5.3\text{ Hz}$ , 2H), 3.79 (t,  $J=5.3\text{ Hz}$ , 2H),  
 3.71 (s, 5H), 3.03 (bs, 1H)

5 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3216, 1672, 1608, 1512, 1246  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 446 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

実施例 103 および 104 と同様にして、以下の実施例 105~106 の化合  
 10 物を合成した。

#### 実施例 105

3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル  
 アセチルアミノ-4-(4-ピリジル)ピラゾール

15 融点: 180.3~183.6°C (n-ヘキサン-塩化メチレン)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.44 (dd,  $J=1.3, 4.6\text{ Hz}$ , 2H),  
 7.5~6.8 (m, 11H), 4.23~3.90 (m, 4H), 3.71  
 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3444, 1668, 1608, 1450, 1222,  
 20 840  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 416 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

#### 実施例 106

5-(2-クロロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-  
 25 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H),

7. 5～6. 8 (m, 10H), 4. 3～3. 9 (m, 4H), 3. 84 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3464, 1670, 1608, 1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 450 ( $M^+$ ), 254 (base)

5

#### 実施例 107

5-(2-クロロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

- 10 実施例34(c)工程において、1-メチル-t-ブチルカルバゼートの代わりにフェニルヒドラジンを用いる以外は同様に反応させ、得られる5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-4-(4-ピリジル)ピラゾールを実施例35と同様に2-クロロフェニル酢酸と反応させて標題化合物を得た。

- 15 融点: 265. 2～268. 0℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10. 25 (s, 1H), 8. 55 (d,  $J=4. 5\text{ Hz}$ , 2H), 7. 67～7. 10 (m, 15H), 3. 69 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3224, 1648, 1606, 1520, 1498, 836  $\text{cm}^{-1}$

20

Mass,  $m/e$ : 482 ( $M^+$ ), 330 (base)

実施例107と同様にして、以下の実施例108の化合物を合成した。

#### 実施例 108

- 25 3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-1-フェニル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 240. 4～242. 5℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.50~6.88 (m, 16H), 6.71 (s, 1H), 3.62~3.44 (m, 1H), 1.46 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3248, 1668, 1608, 1598, 1500, 1452, 1360, 1218, 844  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 462 ( $\text{M}^+$ ), 105 (base)

### 実施例 109

1-メチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-5-フェニルアセチル  
10 アミノ-4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

実施例34(a)工程において、2,5-ジオキソピロリジニル 4-フルオ  
ロベンゾエートの代わりに2,5-ジオキソピロリジニル 3,4-メチレンジ  
オキシベンゾエートを用いる以外は同様に反応させ、得られる3-(3,4-メ  
15 チレンジオキシフェニル)-3-オキソ-2-(4-ピリジル)プロピオニトリ  
ルを実施例34(c)工程と同様に処理して5-アミノ-1-メチル-3-(3,  
4-メチレンジオキシフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾールを得た。こ  
の化合物を実施例35と同様に処理して標題化合物を得た。

20 融点: 127.5~132.1 $^{\circ}\text{C}$  (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=2.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.4~6.6 (m, 8H), 5.93 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1670, 1464, 1038, 1352  $\text{cm}^{-1}$

25 Mass,  $m/e$ : 413 ( $\text{M}^+$ ), 293 (base), 91

実施例109と同様にして、以下の実施例110~115の化合物を合成した。

### 実施例 110



5-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アセチルアミノ)-1-メチル-3-  
(3,4-メチレンジオキシフェニル)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 206.9~208.7°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J=2.8, 4.4$  Hz, 2H),  
7.4~6.6 (m, 8H), 5.93 (s, 2H), 3.83 (s, 2H),  
3.78 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1669, 1494, 1040, 1352  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 464 ( $\text{M}^+$ ), 294 (base), 142

10

#### 実施例 111

3-((3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-フェニルアセチルアミノ)-  
4-(4-ピリジル)ピラゾール

15 融点: 198.4~199.1°C (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J=1.5, 4.4$  Hz, 2H),  
7.70~6.76 (m, 10H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s,  
2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3400, 1700, 1604, 1248  $\text{cm}^{-1}$

20 Mass,  $m/e$ : 436 ( $\text{M}^+$ ), 61 (base)

#### 実施例 112

3-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(2-クロロ-4-フルオロ  
フェニルアセチルアミノ)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

25

融点: 162.8~163.9°C (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.47 (dd,  $J=1.7, 4.4$  Hz, 2H),  
7.62~6.82 (m, 8H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 2

H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3472、1694、1606、1246  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 472 ( $M^+$ ), 143 (base)

#### 5 実施例 113

3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 194.2~194.7°C (酢酸エチル)

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.47 (dd,  $J=1.7, 4.4$  Hz, 2H), 7.58~6.66 (m, 10H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3448、1688、1606、1236  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 420 ( $M^+$ ), 91 (base)

15

#### 実施例 114

3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

20

融点: 194.7~196.0°C (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.50 (dd,  $J=1.5, 4.6$  Hz, 2H), 7.60~6.95 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 2H)

25 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3456、1706、1606、1238  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 510 ( $M^+$ ), 181 (base)

#### 実施例 115

5- (2-クロロ-4-フルオロフェニルアセチルアミノ) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点: 279. 3~280. 1°C (酢酸エチル)

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8. 48 (dd,  $J=1. 5, 4. 4\text{Hz}$ , 2H), 7. 62~6. 86 (m, 8H), 3. 81 (s, 3H), 3. 81 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3480、1692、1606、1244  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 488 ( $\text{M}^+$ ), 143 (base)

10

#### 実施例 116

5- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-3-フェニルアセチルアミノ-4- (4-ピリジル) ピラゾールの合成

15 3-アミノ-5- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール 338mg をテトラヒドロフラン溶液 20ml に溶解し、トリエチルアミン 140mg を加えた。ついで、フェニルアセチルクロリド 214mg のテトラヒドロフラン溶液 5ml を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 20 ー 80g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール=40:1) にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物 310mg (収率: 64%) を得た。

融点: 157. 6~160. 1°C (イソプロピルエーテル)

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8. 33 (dd,  $J=1. 6, 4. 5\text{Hz}$ , 2H), 7. 47~6. 90 (m, 10H), 6. 77 (dd,  $J=1. 6, 4. 5\text{Hz}$ , 2H), 3. 73 (s, 2H), 3. 73 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1602, 1220

Mass, m/e : 386 (M<sup>+</sup>), 268 (base)

実施例 116 と同様にして、以下の実施例 117～118 の化合物を合成した。

#### 実施例 117

- 5 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点 : 164.9～166.5℃ (n-ヘキサン-酢酸エチル)

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.40 (d, J=5.9 Hz, 2H), 7.5  
10 0～6.66 (m, 12H), 3.74 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub> : 1602, 1220 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e : 386 (M<sup>+</sup>), 91 (base)

#### 実施例 118

- 15 3-(2-クロロフェニルアセチルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点 : 193.8～195.3℃

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.32 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 2H)  
20 , 7.48～6.99 (m, 8H), 6.84 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub> : 3236, 1662, 1602, 1512 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e : 420 (M<sup>+</sup>), 125 (base)

#### 25 実施例 119

5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾールの合成

60%水素化ナトリウム20mgのジメチルホルムアミド懸濁液2mlに、氷冷下、5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)ピラゾール180mgのジメチルホルムアミド溶液3mlを滴下した後、室温にて30分撹拌した。ついで、よう化メチル80mgのジメチルホルムアミド溶液2mlを滴下した後、室温にて2時間撹拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー30g(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=70:1)にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物149.2mg(収率:80%)を得た。

10 融点: 169.8~171.1°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.35 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.40~6.90 (m, 9H), 6.67 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.15 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1658, 1600, 1492, 1354  $\text{cm}^{-1}$

15 Mass,  $m/e$ : 400 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

実施例119と同様にして、以下の実施例120~135の化合物を合成した。

#### 実施例 120

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 168.5~171.2°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.60~6.75 (m, 11H), 3.35 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1670, 1600, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 400 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

## 実施例 121

5- [N- (2-クロロフェニルアセチル) -N-メチルアミノ] -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール

5 融点: 168.6~171.2°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.56 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.53~6.83 (m, 10H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.32 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1680, 1600, 1222  $\text{cm}^{-1}$

10 Mass,  $m/e$ : 434 ( $\text{M}^+$ ), 125 (base)

## 実施例 122

5- [N- (2,6-ジクロロフェニルアセチル) -N-メチルアミノ] -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール

15

融点: 205.7~207.8°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.56 (dd,  $J=1.8, 4.7\text{ Hz}$ , 2H), 7.66~6.83 (m, 9H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.33 (s, 3H)

20 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1694, 1604, 1440, 1220  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 468 ( $\text{M}^+$ ), 159 (base)

## 実施例 123

3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-5- [N-メチル-N- (3-ピリジルアセチル) アミノ] -4- (4-ピリジル) ピラゾール

25

融点: 油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.66~8.30 (m, 3H), 8.13 (bs,

1 H), 7. 63~6. 83 (m, 8H), 3. 56 (s, 3H) 3. 29 (s, 2H), 3. 29 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1682, 1604, 1220  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 401 ( $M^+$ ), 282 (base)

5

#### 実施例 124

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-[N-メチル-N-(4-ピリジルアセチル)アミノ]-4-(4-ピリジル)ピラゾール

10 融点: 油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8. 58 (dd,  $J=1. 5, 4. 4 \text{ Hz}$ , 2H), 8. 48 (dd,  $J=1. 5, 4. 6 \text{ Hz}$ , 2H), 7. 53~6. 73 (m, 8H), 3. 50 (s, 3H), 3. 28 (s, 3H), 3. 28 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1680, 1602, 1222  $\text{cm}^{-1}$

15 Mass,  $m/e$ : 401 ( $M^+$ ), 92 (base)

#### 実施例 125

3-(4-フルオロフェニル)-5-[N-(4-フルオロフェニルアセチル)-N-メチルアミノ]-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

20

融点: 124. 1~125. 6°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8. 56 (dd,  $J=1. 5, 4. 4 \text{ Hz}$ , 2H), 7. 53~6. 73 (m, 10H), 3. 43 (s, 3H), 3. 28 (s, 2H), 3. 25 (s, 3H)

25 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1672, 1604, 1508, 1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 418 ( $M^+$ ), 109 (base)

#### 実施例 126

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 175.8~178.1°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.60~6.70 (m, 10H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.23 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1674, 1600, 1510, 1248  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 430 ( $\text{M}^+$ ), 121 (base)

10

実施例 127

1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

- 15 融点: 油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.56~6.80 (m, 11H), 3.85~3.40 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.41 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H)

- 20 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1680, 1600, 1218  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 414 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

実施例 128

- 25 3-(4-フルオロフェニル)-5-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-1-プロピル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: 124.5~127.3°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.51 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H)



, 7. 55~6. 83 (m, 11H), 3. 58 (m, 2H), 3. 33 (s, 2H), 3. 23 (s, 3H), 1. 88 (m, 2H), 0. 94 (t, J=7. 5 Hz, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1674, 1602, 1496, 1218  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass, m/e: 428 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

#### 実施例 129

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-[N-メチル-N-(2-ピリジルアセチル)アミノ]-4-(4-ピリジル)ピラゾール

10

融点: 144. 0~145. 2°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8. 63~8. 40 (m, 1H), 8. 55 (d, J=1. 5, 4. 4 Hz, 2H), 7. 63~6. 86 (m, 9H), 3. 72 (s, 3H), 3. 53 (s, 2H), 3. 27 (s, 3H)

15 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1674, 1600, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass, m/e: 401 ( $\text{M}^+$ ), 92 (base)

#### 実施例 130

3-(4-フルオロフェニル)-5-[N-メチル-N-(2-クロロフェニルアセチル)アミノ]-1-フェニル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

20

融点: 203. 8~205. 6°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8. 58 (d, J=6. 2 Hz, 2H), 7. 57~6. 74 (m, 15H), 3. 41 (s, 2H), 3. 18 (s, 3H)

25 IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1686, 1604, 1496, 1228, 770  $\text{cm}^{-1}$

Mass, m/e: 496 ( $\text{M}^+$ ), 344 (base)

## 実施例 131

3-(4-フルオロフェニル)-5-[N-メチル-N-(2-メトキシフェニルアセチル)アミノ]-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

5 融点: 143.6~145.3°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (br, 2H), 7.50~6.75 (m, 10H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.33 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.23 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2940, 1670, 1608, 1496, 1252,  
10 1228  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 430 ( $\text{M}^+$ ), 282 (base)

## 実施例 132

3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(N-メ  
15 チル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.56 (dd,  $J=1.7, 4.6\text{ Hz}$ , 2H),  
20 7.6~6.9 (m, 11H), 4.1~3.4 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.26 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1674, 1608, 842  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 430 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

## 実施例 133

25 5-(N-アセチル-N-フェネチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.57 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.9 (m, 11H), 4.2~3.2 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.9~2.5 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2852, 1680, 1604, 1448, 1220,

5 840  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 414 ( $M^+$ ), 91 (base)

#### 実施例 134

3-(4-フルオロフェニル)-5-(N-ホルミル-N-フェニルアミノ)

10 -1-メチル-4-(4-ピリジル)ピラゾール

融点: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.58 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 8.35 (d,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.5~6.8 (m, 11H), 3.

15 9~3.4 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.8~2.5 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1694, 1604, 1450, 1222, 840  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 400 ( $M^+$ ), 296 (base)

20

#### 実施例 135

3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピラゾール

25 融点: 油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.59 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.73~6.76 (m, 10H), 3.30 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.23 (s, 3H)

I R (K B r)  $\nu_{\max}$  : 3 4 4 8, 1 6 8 2, 1 6 0 0, 1 2 5 0  $\text{cm}^{-1}$

M a s s,  $m/e$  : 4 5 0 ( $M^+$ ), 9 1 (b a s e)

### 実施例 1 3 6

- 5 3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-5-フェニルアミノカルボニルア  
ミノ-4- (4-ピリジル) ピラゾールの合成

- 10 5-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジ  
ル) ピラゾール 1 5 0 m g をジクロロメタン 5 m l に溶解し、フェニルイソシア  
ネート 8 0 m g およびジメチルアミノピリジン 8 0 m g を加え、室温で一夜攪拌  
した。反応液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲ  
ル (2 0 g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5  
0 : 1) で精製し、標題化合物 7 0 m g を得、エーテルで結晶化した。

- 15 融点 : 2 8 7. 5 ~ 2 9 0. 2 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 8. 4 6 (d d - l i k e, 2 H), 7. 5 5  
~ 6. 9 0 (m, 1 1 H), 3. 8 7 (s, 3 H)

I R (K B r)  $\nu_{\max}$  : 3 3 2 0, 1 6 6 0, 1 6 0 2, 1 2 1 2, 1 8 1 c  
 $\text{m}^{-1}$

- 20 M a s s,  $m/e$  : 3 8 7 ( $M^+$ ), 2 6 8, 9 3 (b a s e)

実施例 1 3 6 と同様にして、以下の実施例 1 3 7 の化合物を合成した。

### 実施例 1 3 7

- 25 5- (2, 3-ジクロロフェニルアミノカルボニルアミノ) -3- (4-フルオ  
ロフェニル) -1-メチル-4- (4-ピリジル) ピラゾール

融点 : 3 0 0 °C 以上

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1 3. 2 (b s, 1 H), 9. 1 (b s, 2 H)

, 8.52 (d-like, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.45-7.1 (m, 8H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3340, 1660, 1220  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 441 ( $M^+$ ), 280, 161 (base)

5

#### 実施例 138

5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-チオプロピオニル  
アミノピラゾールの合成

- 10 5-(4-フルオロフェニル)-3-プロピオニルアミノ-4-(4-ピリジ  
ル)ピラゾール175mgと2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-  
ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド450mgをトルエン  
30ml中2時間加熱還流した。冷後、反応溶液に10%塩酸と酢酸エチルを加  
え水層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム：メタノール  
15 =5:1にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を  
留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒, クロ  
ロホルム：メタノール=10:1)にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物113  
mg(収率:61%)を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.40 (bs, 1H), 11.28 (b  
s, 1H), 8.45 (d,  $J=5.7\text{ Hz}$ , 2H), 7.50~7.20 (m,  
4H), 7.12 (dd,  $J=1.4, 4.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.71~2.4  
1 (m, 2H), 1.19 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H)  
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1598, 1510, 1236, 838  $\text{cm}^{-1}$   
25 Mass,  $m/e$ : 326 ( $M^+$ ), 254, 73 (base)

#### 実施例 139

5-(4-フルオロフェニル)-3-フェニルスルホニルアミノ-4-(4-ピ

## リジル) ピラゾールの合成

アルゴンガス気流下、3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-  
 5 ピリジル) ピラゾール150mgおよびトリエチルアミン191mgのテトラ  
 ヒドロフラン溶液4mlへ、ベンゼンホニルクロリド333mgを滴下し、室温  
 にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィー20g(溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=100：1)にて  
 精製し、淡黄色粉末の標題化合物35mg(収率：15%)を得た。

10 融点：181.0～183.3℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H),  
 , 7.69～7.06 (m, 9H), 6.97 (dd,  $J=1.6, 4.4\text{ Hz}$ ,  
 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  : 3320, 1602, 1528, 1450, 1384  
 15  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$  : 394 ( $\text{M}^+$ ), 225 (base)

実施例139と同様にして、以下の実施例140の化合物を合成した。

## 実施例 140

20 5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-3-(p-トルエンス  
 ルホニルアミノ) ピラゾール

融点：221.2～221.5℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.45 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H)  
 25 , 7.58～7.03 (m, 8H), 6.96 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ ,  
 2H), 2.41 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  : 3316, 1602, 1524, 1446, 1382  
 $\text{cm}^{-1}$

M a s s , m / e : 4 0 8 ( M <sup>+</sup> ) , 2 2 5 ( b a s e )

次に本発明の化合物を含有する薬剤の製剤例を示す。

製剤例 A : 錠剤

5 錠剤 :

	m g / 錠
活性成分	1 0 . 0
でん粉	1 5 . 0
乳糖	1 2 7 . 0
10 カルボキシメチルセルロースカルシウム	1 5 . 0
タルク	2 . 0
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0
	1 7 0 . 0

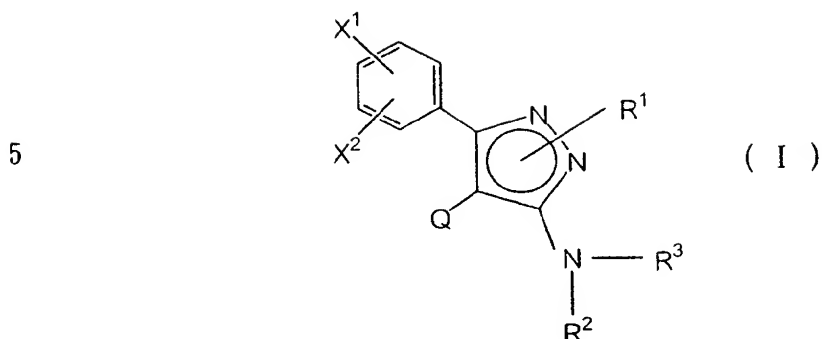
15 活性成分を 7 0 ミクロン以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。1 0 % のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を 1 0 0 0 ミクロン前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

20

25

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式



式中、

10  $X^1$  及び  $X^2$  はそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表わすか、或いは  $X^1$  と  $X^2$  とが互いに隣接する位置に結合している場合、それらはまた一緒になって低級アルキレンジオキシ基を表わすこともでき、

$Q$  はピリジル基又はキノリル基を表わし、

15  $R^1$  は水素原子、置換もしくは未置換の低級アルキル基又は置換もしくは未置換のアリール基を表わし、

$R^2$  は水素原子、低級アルキル基又は場合によりアリール部分が置換されていてもよいアルキル基を表わし、

20  $R^3$  は水素原子、有機スルホニル基又は  $-C(=Y)-R^4$  を表わし、ここで  $R^4$  は水素原子又は有機残基を表わし、 $Y$  は酸素又は硫黄原子を表わす、

ただし、 $R^3$  が水素原子を表わす場合には、 $R^1$  は水素原子以外の基を表わし且つ  $R^2$  は水素原子を表わすものとする、

で示されるアミノピラゾール誘導体又はその塩。

25 2.  $X^1$  が 4-フルオロ基を表わし、 $X^2$  が水素原子を表わす請求の範囲第 1 項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。

3.  $Q$  が 4-ピリジル基を表わす請求の範囲第 1 項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。



4.  $R^1$  が未置換の低級アルキル基を表わす請求の範囲第1項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
5.  $R^2$  が水素原子又はメチル基を表わす請求の範囲第1項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
- 5 6.  $R^3$  が  $-C(=Y)-R^4$  を表わし、且つYが酸素原子を表わす請求の範囲第1項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
7.  $R^4$  で表わされる有機残基が、置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基、置換もしくは未置換の複素環式基、置換もしくは未置換のアミノ基又は置換カルボニル基を表わす請求の範囲第6項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
- 10 8.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基が、置換もしくは未置換のアルキル、置換もしくは未置換のアルケニル、置換もしくは未置換のアルキニル、置換もしくは未置換のシクロアルキル、置換もしくは未置換のシクロアルケニル、置換もしくは未置換のアリール、置換もしくは未置換の架橋シクロアルキル又は置換もしくは未置換のスピロアルキル基である請求の範囲第7項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
- 15 9.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換の複素環式基における複素環式基が、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し且つ一つの環が4～8員環である単環式もしくは多環式の複素環であり、該複素環はさらに環状の炭化水素基と縮合していてもよい請求の範囲第7項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
- 20 10.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換のアミノ基が、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は置換もしくは未置換のアリールアミノ基である請求の範囲第7項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
- 25 11.  $R^4$  で表わされる置換カルボニル基が、置換もしくは未置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは未置換のアルキルカルボニル又は置換もしくは未置換のアリールカルボニル基である請求の範囲第7項記載のアミノピラゾール誘

導体又はその塩。

1 2.  $R^4$  で表わされる有機残基が、置換もしくは未置換のアルキル、置換もしくは未置換のアルケニル、置換もしくは未置換のシクロアルキル又は置換もしくは未置換のアリール基；置換もしくは未置換の複素環式基であり、該複素環式基は、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環である単環式もしくは二環式の複素環式基であって、さらにフェニル基と縮合していてもよい複素環式基；置換もしくは未置換のアリールアミノ基；或いは置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル又は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基である請求の範囲第7項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。

1 3.  $R^4$  で表わされる有機残基が、

場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルチオ基、アリールカルボニルチオ基、アリールチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、グアニジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、並びにN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環であって、さらにベンゼン環と縮合していてもよい単環式もし

くは二環式の複素環式基（この複素環式基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいアルキル基；

- 5 場合により、ハロゲン原子又はアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基；
- 10

- 場合により低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基及びオキソ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基；或いは
- 15

- 場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいアリール基
- 20

である請求の範囲第12項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。

14.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換のアルキル基が、場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場
- 25

- 合により 1～5 個のハロゲン原子、又は低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、並びに N 及び S から選ばれるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有し且つ一つの環が 5 又は 6 員環であって、さらにベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の芳香族複素環式基(この芳香族複素環式基は場合により 1 個の低級アルキル基で置換されていてもよい)から選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル基である請求の範囲第 1 2 項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
- 15 1 5.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換のアルキル基が、アリール基(このアリール基は場合により 1～5 個のハロゲン原子、又は低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基及びニトロ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)又は N 及び S から選ばれるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する 5 又は 6 員環の芳香族複素環式基(この芳香族複素環式基は場合により 1 個の低級アルキル基で置換されていてもよい)で置換された低級アルキル基である請求の範囲第 1 2 項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
- 20 1 6.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換のアルケニル基、置換もしくは未置換のシクロアルキル基及び置換もしくは未置換のアリール基が、それぞれ、未置換で炭素原子数が 2～4 個のアルケニル基、未置換で炭素原子数が 5～7 個のシクロアルキル基又は未置換で炭素原子数が 6～10 個のアリール基である請求の範囲第 1 2 項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
- 25 1 7.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換の複素環式基が、場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニル

基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい複素環式基である請求の範囲第7項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。

18.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換の複素環式基が、場合により1個のアラルキルオキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、N及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環であってさらにベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の複素環式基である請求の範囲第7項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。

19.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換のアリールアミノ基が、アリール部分が場合により1～5個のハロゲン原子、又は低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいアリールアミノ基である請求の範囲第12項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。

20.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル及び置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基が、それぞれ

- 場合によりヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基及びアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1又は2個の置換基で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル基；並びに
- 場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基
- である請求の範囲第12項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。

- 2 1.  $R^4$  で表わされる置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル基及び置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基が、それぞれ、未置換の低級アルコキシカルボニル基及び未置換のフェニルカルボニル基である請求の範囲第12項記載のアミノピラゾール誘導体又はその塩。
- 5 2 2. 請求の範囲第1～21項のいずれかに記載の式(I)のアミノピラゾール誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするp38MAPキナーゼ阻害剤。
- 2 3. 請求の範囲第1～21項のいずれかに記載の式(I)のアミノピラゾール誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする腫瘍壊死因子- $\alpha$
- 10 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患の処置剤。
- 2 4. 腫瘍壊死因子- $\alpha$ 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患が、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、変形性関節症、乾癬、HIV、喘息、敗血性ショック、炎症
- 15 性腸疾患、クローン病、アルツハイマー病、糖尿病、悪液質、骨粗鬆症、移植片対宿主病、成人呼吸窮迫症候群、動脈硬化、痛風、糸球体腎炎、うっ血性心不全、潰瘍性大腸炎、敗血症、大脳マラリア、再狭窄症(restenosis)、肝炎、全身性エリテマトーデス、血栓症、骨吸収病(born resorption disease)、慢性肺炎症疾患(chronic pulmonary inflammation disease)、心再灌流障害、腎再灌流障害、
- 20 癌、ライター症候群、切迫早産、湿疹、同種移植拒絶反応、発作、発熱、ベーチェット病、神経痛、髄膜炎、日焼け、接触性皮膚炎、急性滑膜炎、脊椎炎、筋変性(muscle degeneration)、血管新生、結膜炎、乾癬性関節炎、ウイルス性心筋炎、脾炎、膠芽腫、出血、関節炎、エンドトキシンショック、寄生虫感染、結核、心筋梗塞、ハンセン病、糖尿病性結膜症、過敏性腸症候群(IBS)、移植拒絶、火
- 25 傷、気管支炎、虚血性心疾患、子癇、肺炎、腫脹の寛解(remission of swelling)、腰痛症、咽喉頭炎、川崎病、脊髄病又はアトピー性皮膚炎である請求の範囲第23項記載の処置剤。
- 2 5. 請求の範囲第1～21項のいずれかに記載の式(I)のアミノピラゾール

誘導体又はその塩及び製薬学的に許容しうる添加剤からなる薬剤組成物。

26. 腫瘍壊死因子- $\alpha$ 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼ I I 関連疾患の予防又は処置のための請求の範囲第1～21項のいずれかに記載の式(I)のアミノピラゾール誘

5 導体又はその塩の使用。

27. 請求の範囲第1～21項のいずれかに記載の式(I)のアミノピラゾール誘導体又はその塩をヒト又はその他の哺乳動物に投与することからなるヒト又はその他の哺乳動物における腫瘍壊死因子- $\alpha$ 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼ I I 関連疾患

10 の予防又は処置方法。

15

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07186

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, C07D409/14, C07D401/14, A61K31/4439, A61K31/4709,  
C07D405/14, A61P43/00, A61P1/00, A61P3/00, A61P7/00, A61P9/00, A61P11/00, A61P17/00,  
A61P19/00, A61P25/00, A61P21/00, A61P27/00, A61P29/00, A61P31/00, A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, C07D409/14, C07D401/14, A61K31/4439, A61K31/4709, C07D405/14,  
A61P43/00, A61P1/00, A61P3/00, A61P7/00, A61P9/00, A61P11/00, A61P17/00, A61P19/00,  
A61P25/00, A61P21/00, A61P27/00, A61P29/00, A61P31/00, A61P37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 98/52937, A2 (G.D.SEARLE AND CO.), 26 November, 1998 (26.11.98) & US, 5932576, A	1-25
X	WO, 98/52940, A1 (G.D.SEARLE AND CO.), 26 November, 1998 (26.11.98) (Family: none)	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20 January, 2000 (20.01.00)

Date of mailing of the international search report  
01 February, 2000 (01.02.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07186

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26,27  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claims 26 and 27 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, C07D409/14, C07D401/14, A61K31/4439, A61K31/4709, C07D405/14, A61P43/00, A61P1/00, A61P3/00, A61P7/00, A61P9/00, A61P11/00, A61P17/00, A61P19/00, A61P25/00, A61P21/00, A61P27/00, A61P29/00, A61P31/00, A61P37/00</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, C07D409/14, C07D401/14, A61K31/4439, A61K31/4709, C07D405/14, A61P43/00, A61P1/00, A61P3/00, A61P7/00, A61P9/00, A61P11/00, A61P17/00, A61P19/00, A61P25/00, A61P21/00, A61P27/00, A61P29/00, A61P31/00, A61P37/00</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CA (STN) REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO, 98/52937, A2 (G. D. SEARLE AND CO.) 26. 11月. 1998 (26. 11. 98) &amp; US, 5932576, A</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO, 98/52940, A1 (G. D. SEARLE AND CO.) 26. 11月. 1998 (26. 11. 98) (ファミリーなし)</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	WO, 98/52937, A2 (G. D. SEARLE AND CO.) 26. 11月. 1998 (26. 11. 98) & US, 5932576, A	1-25	X	WO, 98/52940, A1 (G. D. SEARLE AND CO.) 26. 11月. 1998 (26. 11. 98) (ファミリーなし)	1-25
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	WO, 98/52937, A2 (G. D. SEARLE AND CO.) 26. 11月. 1998 (26. 11. 98) & US, 5932576, A	1-25									
X	WO, 98/52940, A1 (G. D. SEARLE AND CO.) 26. 11月. 1998 (26. 11. 98) (ファミリーなし)	1-25									
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>20. 01. 00</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>07.02.00</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>富永 保 印</p> <p>4 P 2939</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3490</p>									

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 26, 27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲26, 27は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。